Darstellung und Reaktionen 1-(Alkylamino)-substituierter Lactame

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Engelsing
aus Aachen

1970

Darstellung und Reaktionen 1-(Alkylamino)-substituierter Lactame

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Engelsing
aus Aachen

1970

Fotoprint Sofortdruck - E. Symon - Marburg/L. - Friedrichstr. 3

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. April 1970

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Möhrle

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

Meiner Mutter in
herzlicher Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0084

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung und Problemstellung 1

A. cis-trans Isomere [(Cyclohexanol)-methyl]-Lactame 3

I. Synthese 3

II. Trennung der stereoisomeren Hydroxy-Lactame 6

III. Konfigurationszuordnung 10

B. Darstellung ß- und γ-funktionell substituierter 1-Alkyl-Lactame und entsprechender bicyclischer Amidine . . 13

I. 1-(Phenacyl)-Lactame 15

II. 1-(γ-Ketoalkyl)-Lactame 20

1. Oxydation von 1-(γ-Hydroxyalkyl)-Lactamen 20

2. Versuche zur Amidomethylierung von Acetophenon . . 21

3. Amidierung von Formylacetophenon 21

4. Additionen an Phenylvinylketon 23

III. Prim. Aminoalkyl-Lactame 29

1. Reduktive Aminierung der 1-(Ketoalkyl)-Lactame und Reduktion ihrer Oxime 29

2. Ringschluß zu Amidinbicyclen 33

3. Methylierung zu tert. Aminoalkyl-Lactamen 35

4. Kernresonanzspektroskopische Zuordnung 36

IV. Darstellung von sek. Aminoalkyl-Lactamen 39

C. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Aminoalkoholen 41

I. Dehydrierung von 1-Hydroxyalkyl-morpholinen 41

II. Dehydrierung von 1,1-Diphenyl-3-piperidino-1-propanol 42

III. Strukturbeweis der Dehydrierungsprodukte 42

Seite

D. Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Aminoacetophenonoximen 45

I. Darstellung der Modellsubstanzen 47

II. Dehydrierung der syn-Isomere 48

III. Dehydrierung der anti-Isomere 52

IV. Ergebnis 55

V. Zuordnung der Dehydrierungsprodukte 56

1. Ultraviolett-Spektroskopie 56

2. Infrarot-Spektroskopie 58

3. Kernresonanz-Spektroskopie 59

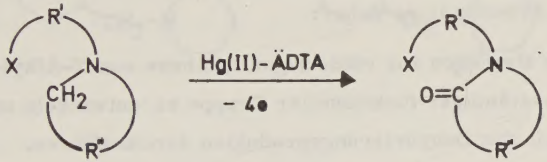
4. Massen-Spektroskopie 63

Zusammenfassung 65

Beschreibung der Versuche 68

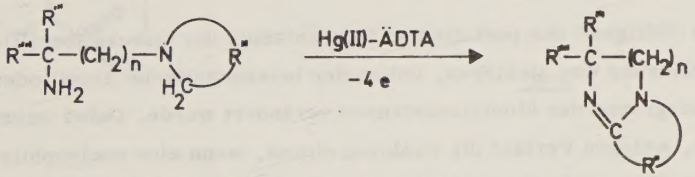
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Dehydrierung von tertiären, cyclischen Aminen mit Quecksilber(II)-ÄDTA führt bei Anwesenheit zusätzlicher nucleophiler Funktionen in geeigneter Stellung durch eine Art intramolekularer Mannich-Reaktion zu einem cyclischen Produkt, das einer erneuten Dehydrierung zugänglich ist. In diesem Fall kommt es dann insgesamt zu einer doppelten Dehydrierung [1].



X = OH ; NH–CH_3 ; $N(CH_3)_2$

Ist die Nachbargruppe eine Hydroxylfunktion [1) 2)], ein sekundäres oder tertiäres Amin [3)], so führt dies zur Ausbildung offenkettiger Lactame mit unveränderter Nachbargruppe. Dabei wurde durch Dehydrierung von cis-trans isomeren Cyclanolaminen der Beweis erbracht, daß die Hydrolyse des intermediär auftretenden Imoniumbicyclus sterisch einheitlich in der Weise erfolgt, daß die ursprüngliche Konfiguration der Nachbargruppe erhalten bleibt [2].



n = 1 oder 2

---

1) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966) u. frühere Mitt.
2) H. MÖHRLE und H. BAUMANN, Arch. Pharmaz. 299, 355 (1966) 301, 530 (1968)
3) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters 1968, 889 u. 1471

Bei einer primären Aminogruppe als Nachbarfunktion erfolgt ebenfalls eine doppelte Dehydrierung, aber als Endprodukte werden cyclische Amidine erhalten, da diese sehr hydrolysebeständig sind [4].

Die Strukturen dieser Dehydrierungsprodukte wurden bislang hauptsächlich aufgrund mechanistischer Betrachtungen postuliert und durch spektroskopische Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. Ein endgültiger Konstitutionsbeweis fehlte jedoch noch.

Ziel dieser Arbeit war es daher:

1) Geeignete Methoden zur eindeutigen Synthese von N-Alkyl-Lactamen mit ß- und γ-ständiger funktioneller Gruppe zu entwickeln und einen Vergleich mit den Dehydrierungsprodukten durchzuführen.

2) Gleichzeitig sollte der Einfluß der Lactamkomponente auf die Darstellung festgestellt und untersucht werden, inwieweit die gefundenen Syntheseschritte auf nichtcyclische Amide bzw. Imide zu übertragen sind.

3) Die cis-trans isomeren Cyclanolmethyl-Lactame waren zunächst strukturspezifisch als Gemisch herzustellen und anschließend durch Entwicklung von entsprechenden Trennverfahren rein zu gewinnen.

4) Die Cyclisierungstendenz von N-(prim. Aminoalkyl)-Lactamen sollte ermittelt und die Eigenschaften der entstandenen Amidine zur Differenzierung von den Ausgangssubstanzen ausgenutzt werden.

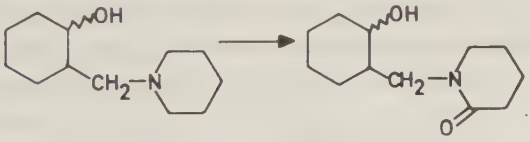
5) Die Gültigkeit des postulierten Mechanismus der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung war zu klären, indem der heterocyclische Anteil oder die Nachbargruppe der Modellsubstanzen verändert wurde. Dabei interessierte, welchen Verlauf die Reaktion nimmt, wenn eine nucleophile Nachbargruppe an einer Doppelbindung fixiert ist und daher in cis-trans Isomeren auftreten kann. Hierfür sollten entsprechende Oxime eingesetzt werden.

---

4) H. MÖHRLE und S. MAYER, Tetrahedron Letters 1967, 5173

A. CIS-TRANS ISOMERE [(CYCLOHEXANOL)-METHYL]-LACTAME

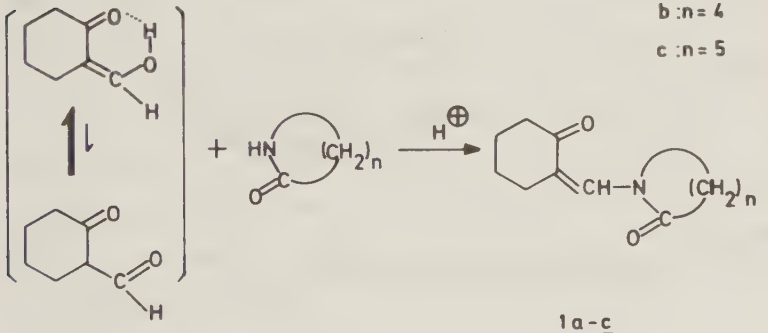
Bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der isomeren Piperidinomethylcyclohexanole waren Neutralstoffe erhalten worden, denen aufgrund mechanistischer Vorstellungen über den Verlauf der Reaktion Piperidon(2)-Strukturen zuerkannt wurden [2].



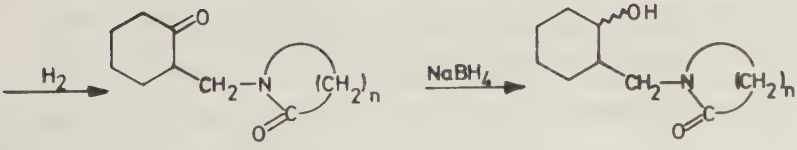
I. Synthese

Die Konstitution dieser Verbindungen sollte nunmehr durch Synthese bewiesen werden. Dazu wurde folgender Weg beschritten:

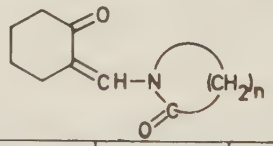
a: n = 3
b: n = 4
c: n = 5



1a-c



Entsprechend der Enamid-Synthese von Eiden [5] wurde hier als Aldehydkomponente Formylcyclohexanon eingesetzt, das in Kohlenwasserstoffen gelöst, überwiegend in der Hydroxymethylenform vorliegt [6)7)8)]. Da die in α-Stellung monosubstituierten ß-Formylcarbonylverbindungen relativ beständig und destillierbar sind [9)], war die Anwendung der Schleppmittelmethode in Toluol unter Säurekatalyse möglich und ergab auch befriedigende Ausbeuten. Die Reaktionsprodukte waren im Kugelrohr destillierbar, sie erschienen im DC als einheitliche Flecke und auch das Kernresonanzspektrum ließ keine Aussage zu, ob eine einheitliche cis- oder trans-Verbindung oder ein Gemisch beider Formen vorlag.



1 a - c

n	Schmp.	Ausb. (%)	Rf-Wert Fließm I	IR-Banden [KBr, cm^{-1}] C=O	N-C=O	C=C (konj)
3, (a)	92-93°	64	0,75	1715	1670	1565
4, (b)	59°	41	0,67	1680	1649	1587
5, (c)	67°	48	0,83	1677	1670	1578

Tabelle 1

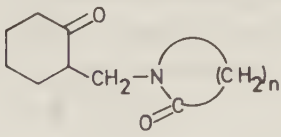
1-[(2'Oxo-cyclohexyliden)-methyl]-Lactame

5) F. Eiden und B. S. Nagar, Arch. Pharmaz. 297, 367 (1964)
6) G. Schwarzenbach und E. Felder, Helv. chim. Acta 27, 1044 (1944)
7) Chr. Reichardt, Lösungsmitteleffekte in der org. Chemie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1969, S. 48
8) H. Sterk, Mh. Chem. 100, 1246 (1969)
9) Houben-Weyl, Band 8, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1952, S. 581

In Übereinstimmung mit anderen 1-substituierten Pyrrolidonderivaten (s. Abschnitt B) zeigte 1a gegenüber den Piperidon- und ε-Caprolactamderivaten eine größere Kristallisationsneigung, die auch die höhere Ausbeute bedingt.

Die Umsetzung offener Amide, z. B. von N-Methylacetamid oder Acetanilid mit Hydroxymethylencyclohexanon führte nach dem DC ebenfalls zu den Enamiden des Typs 1, jedoch ist ihre Isolierung schwieriger und wurde nicht weiter verfolgt.

Die Reduktion von 1 mit Natriumborhydrid ergab selbst bei verschärften Reaktionsbedingungen nicht das Isomerengemisch 3, sondern uneinheitliche, labile Produkte neben wenig Cyclohexanon; Daher wurde die Reduktion von 1 zu 3 in zwei Stufen vorgenommen. Die Keto-Enlactame ließen sich katalytisch mit Palladium/Calciumcarbonat in Äthanol quantitativ zu den Keto-Lactamen 2 hydrieren, die farblos und kristallin anfielen.



2 a-c

n	Schmp.	Ausb. (%)	Rf-Wert Fließm. I	IR-Carbonyl-Banden [KBr, cm^{-1}] Keton	Lactam
3, (a)	49-51°	98	0,65	1697	1670
4, (b)	73°	97	0,61	1705	1625
5, (c)	72°	93	0,78	1700	1632

Tabelle 2

1-[(2'-Oxo-cyclohexyl)-methyl]-Lactame

Die Gemische der Hydroxylactame 3 a-c erhielt man durch Natriumborhydridreduktion von 2 in Äthanol ohne Nebenprodukte. Sie waren i.Feinvak. unzersetzt destillierbar und kristallisierten nach Wochen zu einem Brei durch. Das Gemisch 3c stellt ein festes Kristallisat mit unscharfem Schmp. von 62-65° dar. Die Mengenverhältnisse der Einzelisomere waren, nach dem DC abgeschätzt, etwa gleich. Eine bevorzugte Bildung des trans-Isomeres mit vorwiegend äquatorial angeordnetem Hydroxyl konnte nicht beobachtet werden. Dies ergab sich auch aus den Ausbeuten bei der Säulenchromatographie und der Gegenstromverteilung, die für die jeweiligen Isomerenpaare etwa gleich groß waren.

II. Trennung der stereoisomeren Hydroxy-Lactame

Als Nachweismethode für die isomeren Hydroxy-Lactame erwies sich die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit dem Fließm. Petroläther/Aceton/Chloroform (1+1+1) als geeignet. Bei Übertragung dieser Bedingungen auf eine Säule trat ebenfalls eine befriedigende Trennung ein. Nach Umkristallisation wurden die kristallin anfallenden Isomere verbrennungsrein erhalten. Die ölig anfallenden Isomere dagegen konnten auch durch wiederholte fraktionierte Kugelrohrdestillation nicht von hartnäckigen Verunreinigungen getrennt werden.

Gegenstromverteilung nach Craig

Beim Arbeiten in verd. Lösung wird der Verteilungskoeffizient von der Fähigkeit eines Moleküls beeinflußt mit dem Lösungsmittel Assoziate zu bilden [10]. Die Möglichkeit zur Assoziation ist in wässrigen Lösungen durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen besonders groß. Da äquatoriale Hydroxylgruppen stärker assoziieren als axiale, war mit unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten für die cis-trans isomeren Cyclohexanole zu rechnen, die eine Trennung durch Gegenstromverteilung zulassen sollte. Das Lösungsmittelsystem, das sich für

10) H. FELTKAMP und W. KRAUS, Liebigs. Ann. Chem. 651, 11 (1962)

die Verteilung am geeignetsten erwies, mußte für jedes Isomerenpaar variiert werden. Es bestand jeweils aus wechselnden Mischungen von Essigester/Petroläther, Methanol/Wasser (s. experim. Teil). Die Craig-Verteilungen wurden mit einer Handapparatur nach Hecker [11], die mit 28 Elementen ausgerüstet war, durchgeführt.

Die Verteilung der Oberphasen bei der Gegenstromverteilung sind in Abb. 1 wiedergegeben.

11) E. HECKER, Chemie-Ing. Techn. 25, 505 (1953)

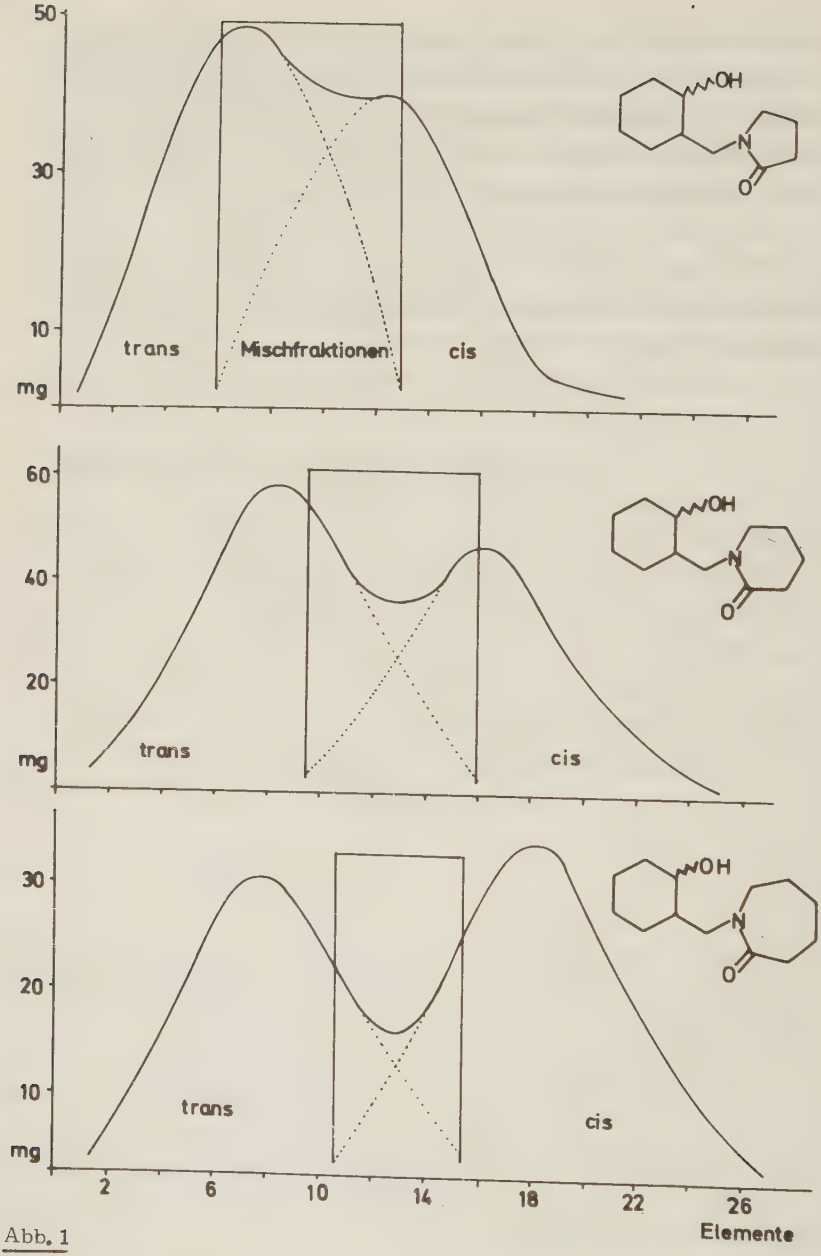


Abb. 1

Craigverteilung cis-trans isomerer [(Cyclohexanol)-methyl]-Lactame

Die Einwaagen der verteilten Gemische lagen zwischen 1,2g und 2,0g. Daraus ergeben sich die verschiedenen Intensitäten der Kurven. Durch die extrapolierten gestrichelten Linien wird die Verteilung der Einzelisomere angegeben, was sich durch DC des Inhalts der Einzelelemente bestätigen ließ. Aus den Diagrammen ist zu erkennen, daß der Verteilungsgrad mit der Größe des Lactamringes, bedingt durch eine größere Flexibilität, zunimmt.
Zur Charakterisierung der ölig anfallenden Isomere wurden deren saure 3-Nitrophtalate dargestellt.

n	cis			trans		
	Schmp.	Schmp. Derivat	Rf-Wert Fließm. I	Schmp.	Schmp. Derivat	Rf-Wert Fließm. I
3, (a)	70-71°	-	0,63	ölig	220-221°	0,40
4, (b)	ölig	117-118°	0,61	77°	-	0,44
5, (c)	83-84°	-	0,73	77°	-	0,59

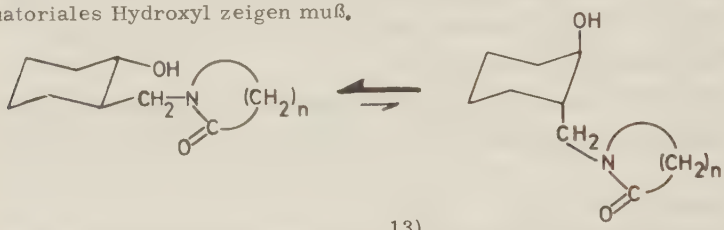
Tabelle 3
[(Cyclohexanol)-methyl]-Lactame

Die erhaltenen Isomere von 3b zeigen in den physikalisch-chemischen Konstanten, sowie in den IR- und NMR-Spektren vollständige Übereinstimmung mit den Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierungsprodukten aus den entsprechenden Aminoalkoholen [2)12)] und bestätigen damit die vorgeschlagene Struktur.

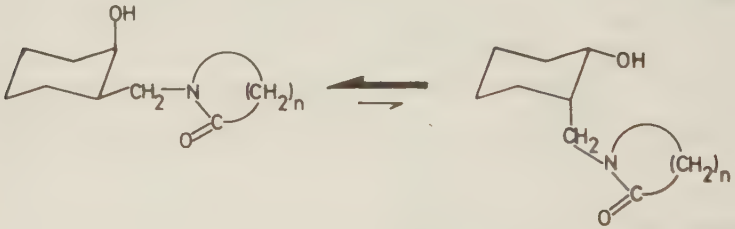
12) H. BAUMANN, N. C. FRANKLIN, H. MÖHRLE und U. SCHEIDEGGER, Tetrahedron 24, 589 (1968)

III. Konfigurationszuordnung

Die Zuordnung der getrennten Isomere war mit großer Wahrscheinlichkeit aufgrund der IR-Spektren zu treffen, da die trans-Form vollständig in der begünstigten diäquatorialen Form vorliegen wird, also ein äquatoriales Hydroxyl zeigen muß.



Chiurdoglu, Cardon und Masschelein [13] haben bei sekundären alicyclischen Alkoholen für die C-O-Dehnungsschwingung einen Axialbereich von 990-925 cm^{-1} und einen Äquatorialbereich von 1010-1070 cm^{-1} gegeneinander abgegrenzt.



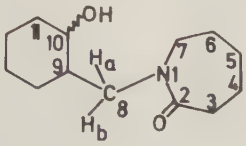
In Übereinstimmung damit trat in den vorliegenden trans-Isomeren eine Bande bei 1030-1055 cm^{-1} auf. Die cis-Derivate, bei denen aufgrund der ΔG-Werte [14] abzuschätzen ist, daß die Konformation mit axialem Hydroxyl bedeutend überwiegt, zeigten entsprechend eine auffällig scharfe und intensive Bande bei 977 cm^{-1}.

---

13) G. CHIURDOGLU, A. CARDON und W. MASSCHELEIN, Bull.Soc. chim. belges 68, 388 (1959)

14) E. L. ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1966, S. 288

Eine Bestätigung und sichere Zuordnung gelang für die Caprolactamderivate 3c mit den 100 MHz-NMR-Spektren, deren Werte in folgender Tabelle angegeben sind:

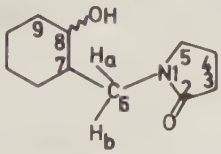


	Chemische Verschiebung					Kopplungskonstanten			Bandenbreite
	H_{8a}	H_{8b}	H_{10}	H_3	H_7	$J_{8a/8b}$	$J_{8a/9}$	$J_{8b/9}$	H_{10}
trans	6,03	6,99	6,85	7,45	6,62	14	3,5	3	23,5
cis	6,04	7,49	6,35	ca. 7,46	6,65	14	11	3,4	8,5 [15]

Tabelle 4

NMR-Werte der 1-[(Cyclohexanol)-methyl]-ε-caprolactame

Aufgrund der Bandenbreite des HOC<u>H</u>-Protons [15] sind die Isomere eindeutig festgelegt. Außerdem besteht eine weitgehende Analogie zu ähnlichen Verbindungen [12].



Indessen ergaben die 100 MHz-NMR-Spektren der reinen isomeren Pyrrolidonderivate 3a keine eindeutige Zuordnung, da sich die Signale der Protonen von 5, 6 und 8 überlagern, wie aus den Abb.2 und 3 zu ersehen ist.

---

15) gemessen in 1/3 der Signalhöhe entsprechend H. FELTKAMP und N. C. FRANKLIN, Angew. Chem. 77, 789 (1965), Ibid. Intern.Edit. 4, 774 (1965)

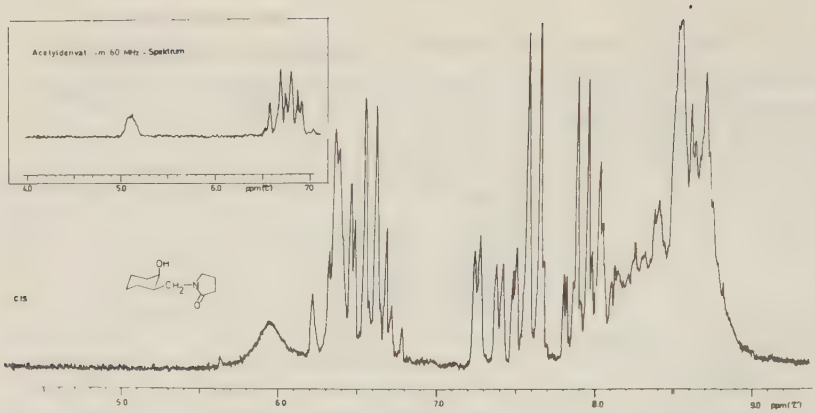


Abb. 2

100 MHz-NMR-Spektrum von cis [(Cyclohexanol)-methyl]-pyrrolidon(2), eingezeichnet AcOCH-Proton aus dem 60 MHz-Spektrum des Acetylderivates.

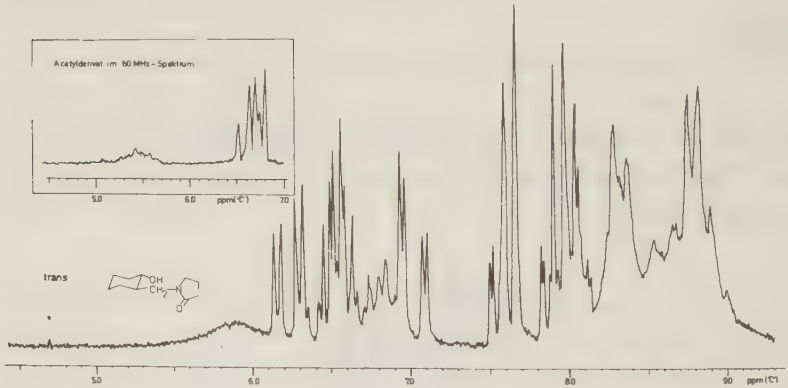


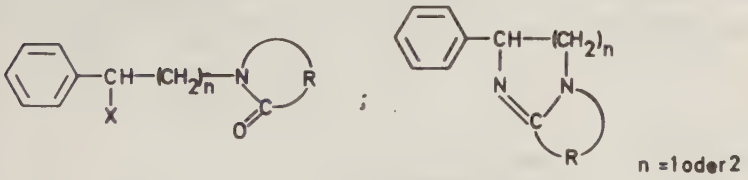
Abb. 3

100 MHz-NMR-Spektrum von trans [(Cyclohexanol)-methyl]-pyrrolidon(2), eingezeichnet AcOCH-Proton aus dem 60 MHz-Spektrum des Acetylderivates.

In diesem Fall half die Acetylierung der Isomere weiter. Sie bewirkte eine Tieffeldverschiebung des X-Protons, sodaß bereits im 60 MHz-Spektrum eine eindeutige Zuordnung zu treffen war. Erwartungsgemäß liegt das Signal des X-Protons im cis-Derivat bei tieferem Feld und weist eine sehr viel geringere Bandenbreite als das der trans-Verbindung auf.

B. DARSTELLUNG ß- UND γ-FUNKTIONELL SUBSTITUIERTER 1-ALKYL-LACTAME UND ENTSPRECHENDER BICYCLISCHER AMIDINE

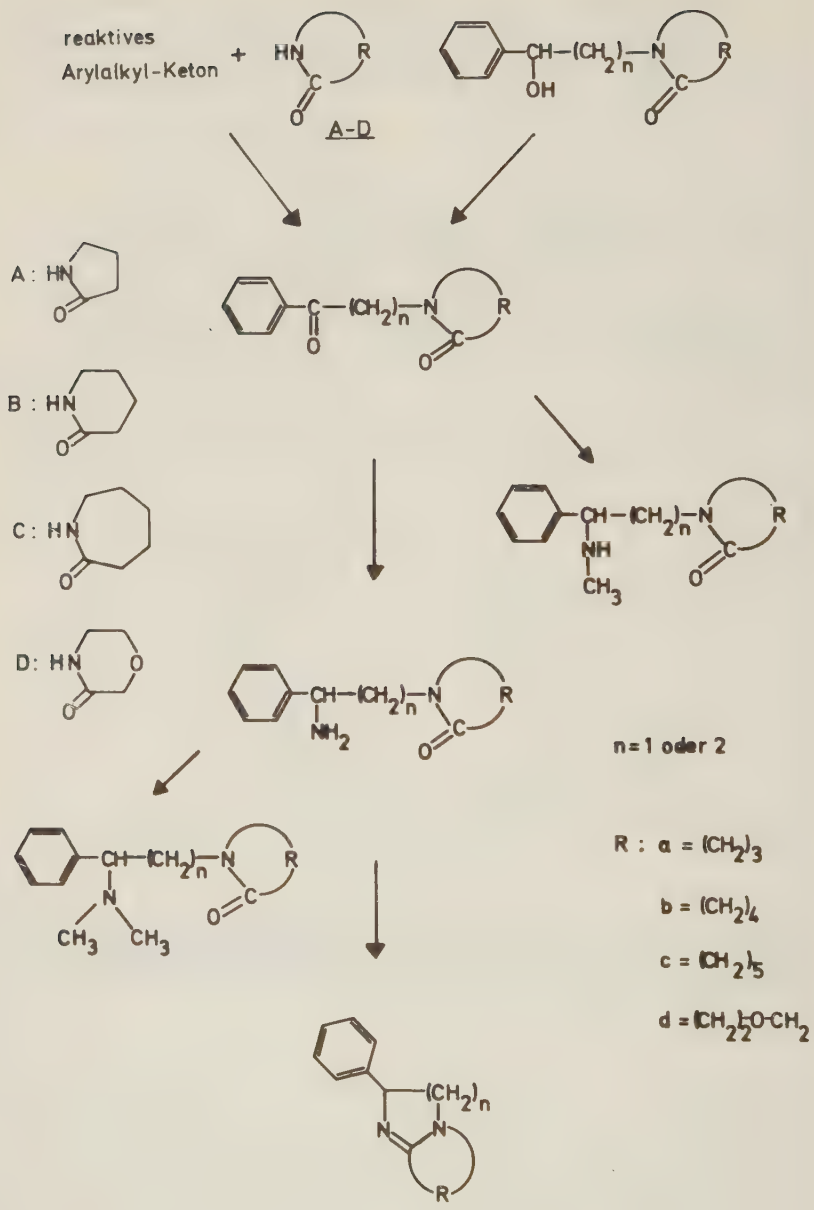
Bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen mit entsprechenden nachbargruppentragenden N-Alkylseitenketten, bilden sich Lactame des Typs I. Ist die Nachbargruppe eine primäre Aminfunktion, so werden bicyclische Amidine vom Typ II erhalten [1)2)3)4)].



I II

X = OH; $NH-CH_3$; $N(CH_3)_2$

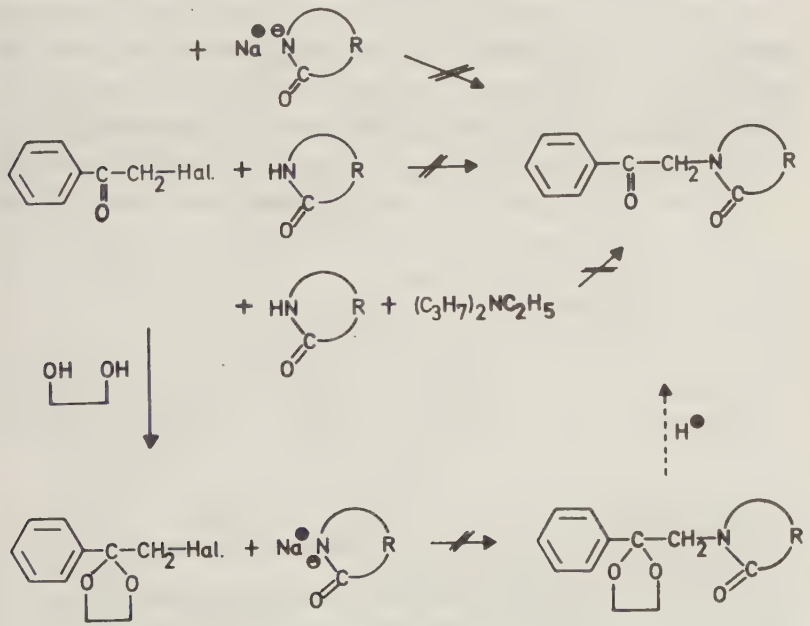
Die Sicherung der Struktur dieser Dehydrierungsprodukte sollte nunmehr durch Synthese erbracht werden. Dazu wurde folgender Darstellungsweg geplant:


reaktives
Arylalkyl-Keton
+
A-D
A : HN
B : HN
C : HN
D: HN
n=1 oder 2
R : a = (CH2)3
b = (CH2)4
c = (CH2)5
d = (CH2)2O-CH2

Ausgehend von den sekundären Lactamen Pyrrolidon(2), Piperidon(2), ε-Caprolactam und Morpholon(3), die im folgenden mit A-D bezeichnet werden, waren N-ß und N-γ-Ketoalkyl-Lactame zu synthetisieren. Gleichfalls sollten die Dehydrierungsprodukte der Aminoalkohole zu Ketonen oxydiert und durch Vergleich mit den Syntheseprodukten ihre Lactamstruktur bewiesen werden. Über die Ketogruppen war die Einführung primärer, sekundärer und tertiärer Aminogruppen möglich. Die Cyclisierung der primären Aminoalkyl-Lactame unter Wasseraustritt würde dann zu den Amidinbicyclen führen.

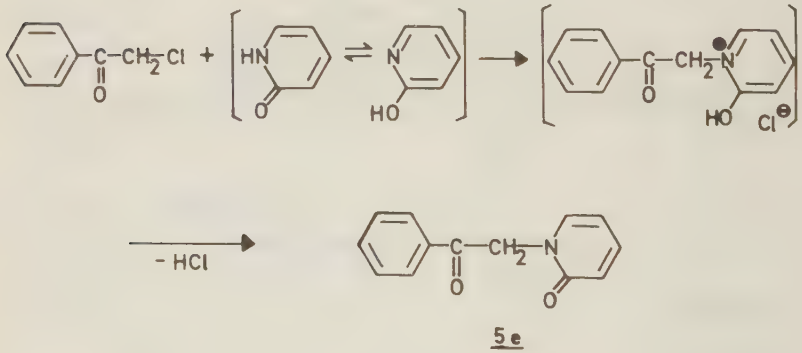
I. 1-(Phenacyl)-Lactame

Als naheliegender Weg bot sich für die Synthese der Phenacyl-Lactame die Umsetzung von Phenacylhalogeniden mit Alkalisalzen der Lactame A-D an.



Die Versuche wurden sowohl in polaren als auch in apolaren Lösungsmitteln durchgeführt, sie ergaben jedoch in keinem Fall die gesuchten Phenacyl-Lactame 5 a-d. In exothermer Reaktion trat jeweils spontane Verfärbung nach rotbraun ein und Alkalihalogenid schied sich ab. Offensichtlich kommt es hierbei zur Selbstkondensation des Halogenketons, wie dies auch bei der Einwirkung von Alkoholat [16] der Fall ist. Dies deckt sich mit Befunden von Testa und Mitarbeitern [17], die von ebenfalls erfolglosen Versuchen zur Phenacylierung substituierter Azetidinone berichten. Dagegen verläuft die Bildung von Phenacylderivaten bei Einsatz von Phthalimid-Kalium [18] und Pyridon-Natrium [19] in guter Ausbeute.

Zur Darstellung von Phenacylpyridon konnte die Herstellung des Natriumsalzes von Pyridon(2) umgangen werden. Es genügte Phenacylchlorid und Pyridon(2) in Xylol rückfließend zu erhitzen und die Reaktion nach Ende der Chlorwasserstoffentwicklung abzubrechen.

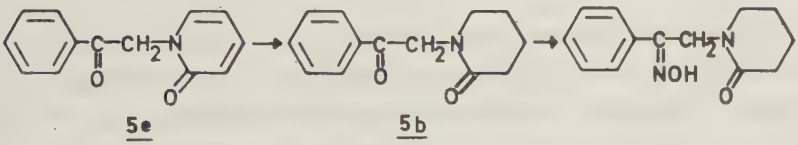


5e

16) J. A. BERSON, J. Amer. chem. Soc. 74, 1515 (1952)
17) E. TESTA, G. PIFFERI, L. FONTANELLA und V. ARESI, Liebigs Ann. Chem. 696, 108 (1966)
18) J. C. SHEEHAN und W. A. BOLHOFER, J. Amer. chem. Soc. 72, 2786 (1950)
19) C. ALBERTI, Gazz. chim. ital. 86, 1181 (1956)

Pyridon(2) liegt nach Mason [20] überwiegend in der Lactamform vor. Die Bildung des Hydroxypyridiniumsalzes als Intermediärprodukt erfordert offensichtlich einen geringen Energieaufwand, da die sogenannte Lactimform durch Aromatisierung des Heteroringes begünstigt wird. Die analoge Reaktion mit den Lactamen A-D gelang daher nicht. Neben Zersetzungsprodukten wurden die Ausgangssubstanzen wiedergefunden. Aus den Versuchen ging hervor, daß die Nucleophilie der Lactame zur Kondensation mit Phenacylhalogenid zu gering ist, zum anderen aber die stark basischen Lactamanionen zur Selbstkondensation des Halogenketons führen.

Daher wurde versucht Phenacylbromid und Pyrrolidon in Gegenwart der nicht alkylierbaren aber starken Base[21] Diisopropyläthylamin zu kondensieren. Es war jedoch selbst nach mehrstündigem Erhitzen der Komponenten keine Umsetzung festzustellen. Andererseits wurde zur Unterbindung der Selbstkondensation die Ketogruppe des Phenacylhalogenids durch Ketalisierung geschützt. Sodann sollte das Halogen durch ein Lactamanion nucleophil ausgetauscht und die Ketalgruppe anschließend sauer entfernt werden. Überraschenderweise waren die Halogenketone nach der Ketalbildung so reaktionsträge, daß trotz 24stdg. Erhitzen mit dem Natriumsalz des Pyrrolidons in Xylol unter Rückfluß keine Umsetzung eintrat und das Ketal unverändert zurückgewonnen wurde. Zum Erfolg führten schließlich folgende Darstellungswege:

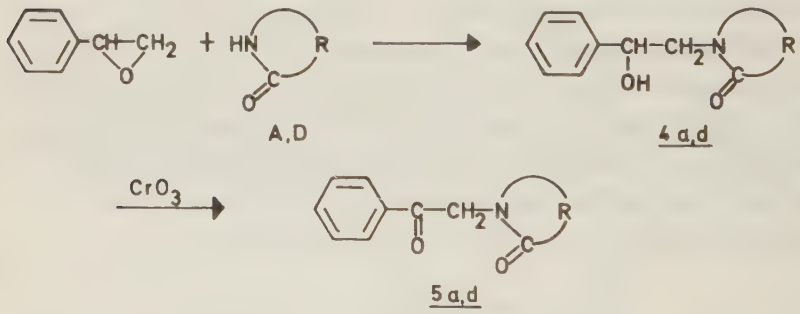


5e 5b

20) B. S. F. MASON, J. chem. Soc. (London), 1958, 674
21) S. HÜNIG und M. KIESSEL, Chem. Ber. 91, 380 (1958)

Phenacylpyridon 5c ließ sich in Gegenwart von Rhodiumkohle katalytisch zum Phenacylpiperidon 5b hydrieren. Die Hydrierung verlief kontinuierlich, jedoch ohne deutliche Zäsur nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge. Zur vollständigen Umsetzung der Ausgangssubstanz hydrierte man bis zum Verbrauch des 1,1fachen der berechneten Wasserstoffmenge. Die Nebenprodukte ließen sich wegen zu geringer Siedepunktsunterschiede durch Vakuumdestillation nicht abtrennen. Durch wiederholte Kristallisation aus Äther konnte aber 5b dc einheitlich gewonnen werden. Es ist jedoch zweckmäßiger sofort die Überführung ins Oxim vorzunehmen und dieses zu isolieren, da die Kristallisationsneigung des Oxims erwartungsgemäß wesentlich größer als die des Ketons ist.

Die Phenacylderivate des Pyrrolidons, Morpholons und des ε-Caprolactams konnten nur durch Oxydation der entsprechenden Lactamalkohole mit Chromsäure in Eisessig erhalten werden.

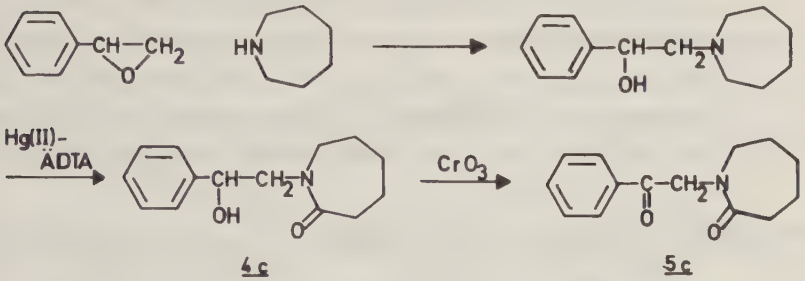


Die Hydroxy-Lactame wurden im Falle des Pyrrolidon- und des Morpholonderivates durch Amidolyse von Styroloxid nach Ziegenbein und Franke [22] dargestellt. Da die Umsetzung von ε-Caprolactam mit Styroloxid weitgehend zur Polymerisation führt, wurde Phenacylcaprolactam über den Aminoalkohol aus Styroloxid und Hexamethylenimin,

---

22) W. ZIEGENBEIN und W. FRANKE, Chem. Ber. 90, 2291 (1957)

anschließender Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung [23] zum Lactamalkohol 4c und Chromsäureoxydation zum Ketolactam hergestellt.



4c 5c

Man erhält die in org. Solventien gut löslichen Phenacyl-Lactame in befriedigender Ausbeute.

Nr.	Schmp.	Ausbeute [%]	Schmp. Oxim	Rf-Wert Fließm. II	IR-Carbonyl-Banden [KBr, cm^{-1}] Keton	Lactam
5a	78-79°	72	174°	0,52	1677	
5b	54-55°	70	115-116°	0,59	1694	1642
5c	55-57°	68	128°	0,64	1704	1632
5d	111-112°	60	134-135°	0,57	1698	1650
5e	155°	87	176-177°	0,47	1698	1663

Tabelle 5

1-(Phenacyl)-Lactame

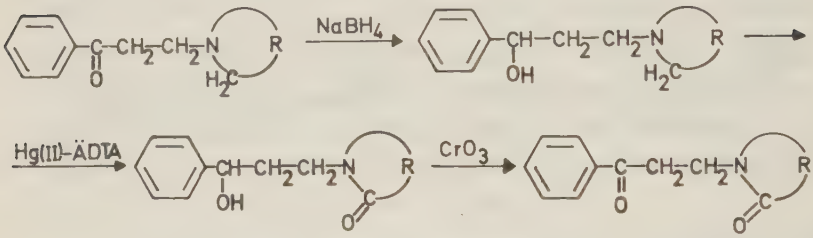
---

23) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 298, 667 (1965)

II. 1-(γ-Ketoalkyl)-Lactame

1. Oxydation von 1-(γ-Hydroxyalkyl)-Lactamen

Die γ-Hydroxyalkyl-Lactame wurden wie folgt dargestellt:



6 a-d 7 a-d

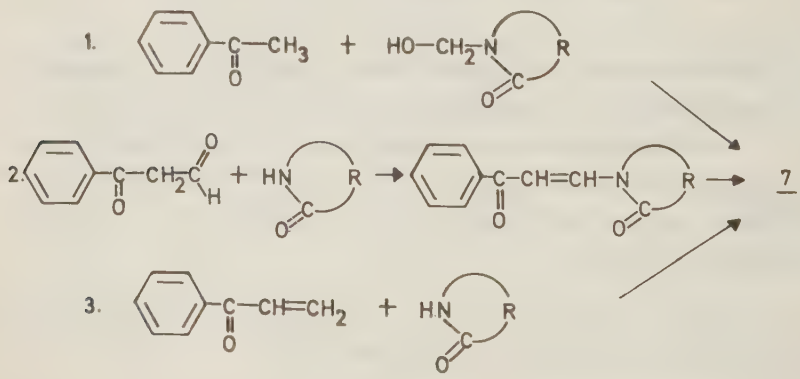
Die in einer Mannich-Reaktion leicht zugänglichen ω-Aminopropiophenone wurden mit Natriumborhydrid nahezu quantitativ zu den kristallinen Aminoalkoholen reduziert und diese mit Hg(II)-ÄDTA zu den Hydroxy-Lactamen 6 dehydriert. Chromsäureoxydation in Eisessig ergab die Keto-Lactame 7, die im Gegensatz zu den öligen Hydroxy-Lactamen 6 kristallin anfielen.

Zur unabhängigen Darstellung der Keto-Lactame 7 wurden drei Synthesewege erprobt:

1) Amidomethylierung von Acetophenon,

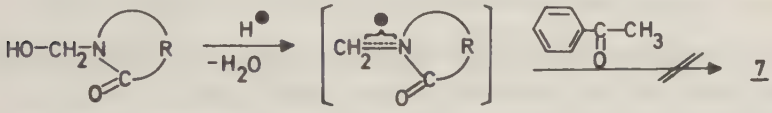
2) Darstellung und Hydrierung entsprechender Enlactame,

3) Addition sekundärer Lactame an Phenylvinylketon.



2. Versuche zur Amidomethylierung von Acetophenon

Amidomethylierungen sind gegenüber Aminoalkylierungen nur in beschränktem Maße durchführbar, da einerseits zur Überführung des Methylolamids in das Carbonium-Imonium-Ion, als dem alkylierendem Agens, eine starke Säure nötig ist, diese aber andererseits den nucleophilen Charakter des aciden Partners zurückdrängt und einen elektrophilen Angriff des Carbonium-Imonium-Ions verhindert [24].



Als genügend nucleophil zur Substitution durch eine Lactam-N-Methylgruppe erwiesen sich Thioalkohole, sekundäre Amine sowie durch Nitrogruppen aktivierte Aromaten [25)26)]. Die Umsetzung von N-Methylolpyrrolidon und N-Methylolcaprolactam mit Acetophenon in konz. Schwefelsäure nach der Methode von Tscherniac-Einhorn [24] ergab keinerlei Amidomethylierungsprodukt. Ebenso erwies sich Acetophenon als zu wenig nucleophil, wenn man die Reaktanden analog zu Benson und Cairns [25] erhitzte.

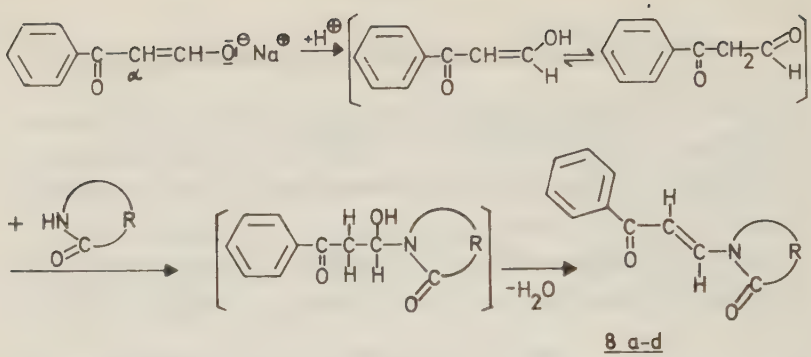
3. Amidierung von Formylacetophenon

Wie im ersten Abschnitt gezeigt, können beständige, also in α-Stellung monosubstituierte ß-Formylcarbonylverbindungen zu Enlactamen umgesetzt werden.

α-Formylacetophenon hingegen ist wie alle in α-Stellung unsubstituierten Formylcarbonylverbindungen nur als Salz beständig und zersetzt sich rasch als freier Aldehyd [27].

---

24) H. HELLMANN, Angew. Chem. 69, 463 (1957)
25) R. E. BENSON und T. L. CAIRNS, J. Amer. chem. Soc. 70, 2117 (1948)
26) HOUBEN-WEYL, Band 11/2, Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1958), S. 571
27) L. CLAISEN und L. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2192 (1887)



8 a-d

Seine Beständigkeit reichte immerhin aus, um nach Freisetzung aus dem Natriumsalz mit den Lactamen A-D unter Säurekatalyse in Toluol als Schleppmittel die Enlactame 8 zu bilden. Erwartungsgemäß liegen diese vinylogen Imide in der stabileren trans Form vor, was durch die Kernresonanzspektren belegt wird, in denen die olefinischen Protonen mit J=14Hz koppeln. Es sind farblose, in gebräuchlichen Solventien wenig lösliche Substanzen.

Nr.	Schmp.	Ausbeute [%]	Rf-Wert Fließm. II	signifikante IR- Banden [KBr, cm^{-1}]
8a	158-159°	48	0,57	1714, 1655, 1588, 1568
8b	173-174°	62	0,66	1680, 1652, 1600, 1586, 1565
8c	119-120°	34	0,77	1682, 1655, 1600, 1582, 1565
8d	189-190°	63	0,70	1682, 1655, 1600, 1587, 1572

Tabelle 6

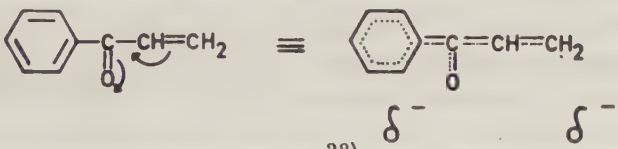
1-(Benzoylvinyl)-Lactame

Die Amidierung von Formylacetophenon mit offenen, sekundären Amiden wie N-Methylacetamid und Acetanilid oder mit Succinimid gelang nicht; neben dem jeweiligen Ausgangsamid wurde nur stickstoffreies Polymerisat gefunden.

Die katalytische Hydrierung der Enlactame 8 a-d in Äthanol mit Palladium/Calciumcarbonat erfolgte bei 40° und Normaldruck nahezu quantitativ. Die hydrierten Substanzen waren in allen Daten identisch mit den Ketolactamen 7 a-d.

4. Additionen an Phenylvinylketon

Zur Darstellung größerer Mengen der Ketolactame 7 war der Syntheseweg über die Enlactame 8 zu aufwendig. Daher wurde versucht die Lactame A-D nucleophil an die polare Doppelbindung von Phenylvinylketon zu addieren. Die Reaktionsfähigkeit und Neigung zur Polymerisation dieser α-ß-ungesättigten Carbonylverbindung ist zusätzlich erhöht, da der Phenylring in Konjugation zum ungesättigten System tritt und die π-Elektronen somit über das ganze Molekül delokalisiert sind.



Phenylvinylketon wurde nach Mannich [28] durch Wasserdampfdestillation von ß-Dialkylaminopropiophenonhydrochlorid und Extraktion mit Chloroform, dem zur Unterbindung der Polymerisation Hydrochinon zugesetzt wurde, dargestellt.

Analog zu Cyanäthylierung von Lactamen [26] wurden molare Mengen Lactam und ungesättigtes Keton unter Alkalikatalyse rückfließend in Dioxan erhitzt. Im Falle der nicht zur Polymerisation neigenden Lactame Pyrrolidon(2) und Piperidon(2) erhielt man in 28 bzw. 11,4proz. Ausbeute die Ketolactame 7a und 7b. Im Caprolactamansatz ließ sich das Ketolactam 7c dc in Spuren nachweisen, jedoch gelang die Isolierung aus dem verharzten Reaktionsprodukt nicht. Versuche durch Variieren der Lösungsmittel und der Reaktionsbedingungen die Ausbeute zu erhöhen verliefen ergebnislos.

Entscheidend für eine höhere Ausbeute war schließlich die Beobachtung, daß die Addition unter Säurekatalyse in apolaren Lösungsmitteln günstiger verläuft. Während beim Kochen von Phenylvinylketon und den Lactamen in Eisessig nur geringe Umsetzung eintrat, ließ sich die Addition in Toluol oder Xylol mit einem Tropfen Schwefelsäure erfolgreich durchführen. Die Pyrrolidon(2)- und Piperidon(2)-derivate 7a und 7b

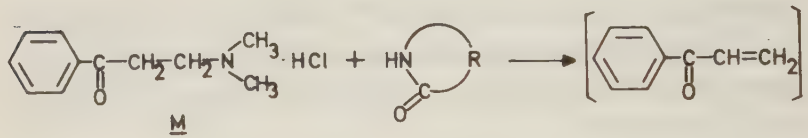
---

28) C. MANNICH und G. HEILNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 360 (1922)

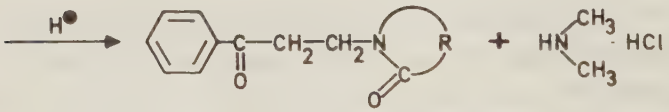
kristallisierten spontan aus Aceton. Dagegen war die Isolierung des Caprolactamderivates 7c schwieriger und mußte durch Ausfrieren in Äther erfolgen.

Als weiterer ausbeutemindernder Faktor wurde die Eigenpolymerisation des Phenylvinylketons erkannt. Robinson und Mitarbeiter [29] umgingen das Problem, indem sie Ketodialkylamine als maskierte Form der α-ß-ungesättigten Ketone bei Michael-Kondensationen einsetzten.

Snyder und Brewster [30] erzielten einen Aminaustausch in 80proz. Ausbeute beim rückfließenden Erhitzen von ß-Dimethylaminopropiophenon in Morpholin.



M



7a-c

Es konnte nun gezeigt werden, daß beim Erhitzen des Mannich-Salzes M in Xylol in Gegenwart molarer Mengen Lactam unter Säurekatalyse ein Amin-Amid-Austausch in guter Ausbeute stattfindet. Dabei entsteht offensichtlich durch thermische Zersetzung des geschmolzenen Mannich-Salzes M Phenylvinylketon, das sofort die Lactame säurekatalysiert addiert.

---

29) ref. in Org. Reactions Vol/10, 222 (1959), New York, London
30) H. R. SNYDER und J. H. BREWSTER, J. Amer. chem. Soc. 70, 4230 (1948)

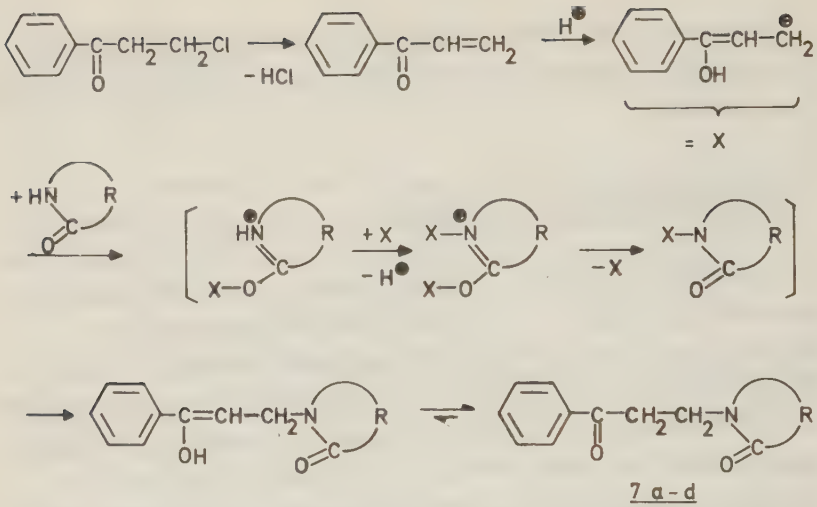
Die Reaktion stellt eine neue Methode der indirekten Amidomethylierung von Acetophenon dar, die über eine Aminomethylverbindung als Zwischenstufe verläuft.

Umsetzung mit ß-Chlorpropiophenon

Als weiteres "maskiertes" Phenylvinylketon bot sich ß-Chlorpropiophenon an, aus dem sich leicht Chlorwasserstoff abspalten läßt. ß-Chlorpropiophenon wurde von Allan und seiner Schule [31)32)] bei Michaeladditionen mit CH-aciden Verbindungen mit günstigeren Ausbeuten als bei Verwendung von Ketodialkylaminsalzen eingesetzt. Diese Autoren spalteten den Chlorwasserstoff kurz vorher oder in Anwesenheit der aciden Verbindung mit Kaliumacetat in Äthanol ab und umgingen auf diese Weise die Isolierung des α-ß-ungesättigten Ketons. Pyridon(2) wurde in entsprechendem Verfahren nahezu quantitativ zum Ketolactam 9 umgesetzt und ergab nach Hydrierung mit Rhodiumkohle das Piperidon 7b. Zur Darstellung der Ketolactame 7 a-d war diese Methode weniger geeignet, da, wie gezeigt, Säurekatalyse die Ausbeute erhöht. Es erwies sich als zweckmäßig die Chlorwasserstoffeliminierung thermisch vorzunehmen. Beim rückfließenden Erhitzen von ß-Chlorpropiophenon mit den Lactamen A-D in Xylol unter Durchleiten von Stickstoff bis zum Ende der Chlorwasserstoffentwicklung fielen die Ketolactame 7 a-d in guter Ausbeute teilweise kristallin aus dem Reaktionsgemisch an.

Der Reaktionsmechnismus läßt sich wie folgt erklären:

31) H. ALLAN und M. BRIDGESS, J. Amer. chem. Soc. 51, 2151 (1929)
32) H. ALLAN, C. BELL, A. BELL und J. v. ALLAN, J. Amer. chem. Soc. 62, 662 (1940)



7 a - d

ß-Chlorpropiophenon spaltet thermisch in Phenylvinylketon und Chlorwasserstoff auf. Letzterer aktiviert autokatalytisch die vinyloge Carbonylverbindung und ermöglicht eine nucleophile Addition der Carbonamidgruppe an die polarisierte Doppelbindung.

Möglicherweise werden die freien Amide primär am Sauerstoff wegen dessen größerer nucleophiler Reaktionsneigung alkyliert und der Iminoäther lagert sich in das thermodynamisch günstigere N-Alkylamid um. Entsprechende Beobachtungen machten Benson und Cairns [25] bei der Umsetzung von ε-Caprolactam mit Dimethylsulfat.

Wenngleich die Beziehung zwischen nucleophilem Charakter und Basizität nicht bindend ist, so zeigt die Protonenaddition bei Lactamen am Amidsauerstoff [33] die größere Basizität des Sauerstoffs gegenüber dem Stickstoff in der Carbonamidgruppe an. Zweifelsohne liegt im Pyridon(2), bedingt durch die begünstigte Aromatisierung des Ringes ein wesentlich nucleophilerer Partner als in den Lactamen A-D vor, weshalb es bei der Addition an Phenylvinylketon keiner säurekatalysierten Aktivierung des α-ß-ungesättigten Ketons bedarf.

---

33) R. HUISGEN, H. BRADE, H. WALZ und J. GLOGGER, Chem. Ber. 90, 1437 (1957)

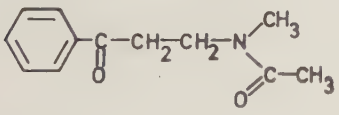
Nr.	Phenylvinylketon + Lactame		Amin-Amid-Austausch	ß-Chlorpropiophenon + Lactame
	OH^-	H^+	H^+	-
7a	28 %	31 %	43 %	82 %
7b	11,5 %	27 %	40,5 %	69 %
7c	0 %	18,2 %	26 %	64 %

Tabelle 7

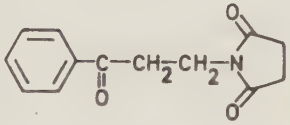
Ausbeuten an Ketolactamen bei verschiedenen Darstellungsmethoden.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß sich eine maximale Ausbeute erzielen läßt, wenn Phenylvinylketon erst im Reaktionsansatz gebildet, und die Addition in einem unpolaren Lösungsmittel säurekatalysiert durchgeführt wird.

Zur Erprobung der Anwendungsbreite dieser Methode wurde das offenkettige N-Methylacetamid 10 und das Succinimidderivat 11 auf gleiche Weise dargestellt.



10



11

Dagegen gelang es auf diesem Weg nicht ein analoges Acetanilidderivat herzustellen. Der Reaktionsansatz zeigte vielmehr eine intensive grüne Fluoreszenz, die in Verdünnung mit Wasser oder Alkohol beständig war. Die Hauptmenge an Acetanilid ließ sich auch bei Anwendung eines Überschusses an ß-Chlorpropiophenon zurückgewinnen.

Nr.	Schmp.	Ausbeute [%]	Schmp. Oxim	Rf-Wert Fließm.II	IR-Carbonylbanden [KBr, cm^{-1}] Keton	Amid
7a	104-105°	87	127-128°	0,55	1675	
7b	121°	69	124-125°	0,24	1680	1623
7c	71°	64	143-144°	0,32	1680	1626
7d	101-102°	82	163°	0,37	1680	1635
9	107-108°	97	154-155°	0,19	1680	1658
10	79°	70	144-145°	0,19	1680	1620
11	103-104°	40	143-144°	0,53	1680	1695 1773

Tabelle 8

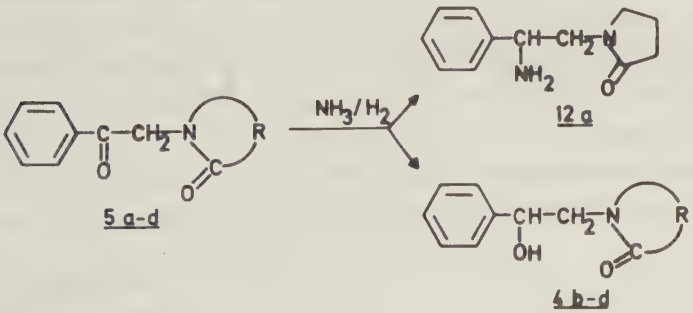
N-(γ-Ketoalkyl)-Amide

III. Prim. Aminoalkyl-Lactame

Die durch Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung erhaltenen Amidine [4] hatten sich überraschenderweise sowohl gegen alkalische als auch saure Hydrolyse beständig erwiesen, sodaß auf diese Weise prim. Aminoalkyl-Lactame nicht zu erhalten waren. Es war daher von Interesse die Eigenschaften primärer Aminoalkyl-Lactame kennenzulernen und ihre Tendenz zur Cyclisierung unter Wasserabspaltung zu untersuchen.

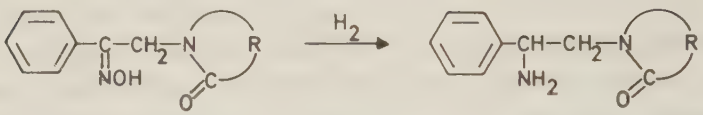
1. Reduktive Aminierung der 1-(Ketoalkyl)-Lactame und Reduktion ihrer Oxime

Zur Darstellung der 1-(ß-Aminoalkyl)-Lactame 12 a-d bot sich einmal die reduktive Aminierung der Keto-Lactame 5 a-d und zum anderen die Reduzierung ihrer Oxime an. Dabei mußten die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß weder Reduktion der Amidcarbonylgruppe zum Aminheterocyclus noch Verseifung der Lactamfunktion zur Aminosäure eintrat.



Bei der Umsetzung der Keto-Lactame 5 a-d mit Ammoniak in Gegenwart von Raney-Nickel blieb selbst bei den Reaktionsbedingungen von 100°/80 at die Lactamfunktion immer erhalten. Dagegen war jedoch die konkurrierende Hydrierung zum Lactamalkohol 4 bei den konformativ flexibleren Lactamringen Piperidon(2), ε-Caprolactam und Morpholon(3) der ausschließlich eingeschlagene Reaktionsweg.

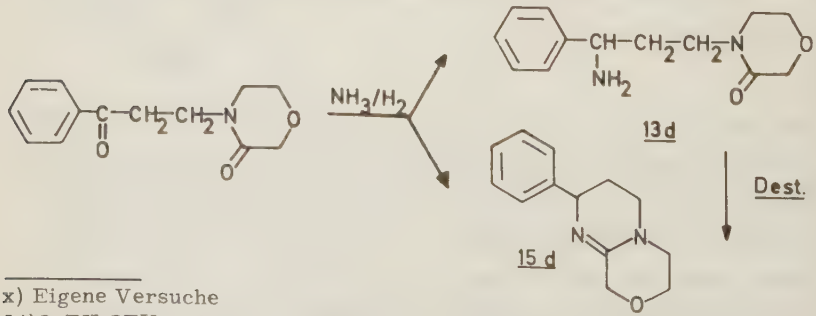
Lediglich beim Phenacylpyrrolidon 5a erfolgte die reduktive Aminierung in guter Ausbeute zum Aminolactam 12a.



5 b-d 12 b-d

Zur Darstellung der Aminolactame 12 b-d erwies sich dann die Reduzierung der Oxime von 5 b-d als geeignet. Da eine katalytische Hydrierung der Oxime erfolglos verlief, wurde die Reduktion nach der schonenden Methode von Piloty und Neresheimer [34] mit amalgamierter Aluminiumfolie in feuchtem Äther durchgeführt, wobei allerdings lange Reaktionszeiten in Kauf genommen werden mußten.

Nach den Erfahrungen bei der Darstellung der 1-(ß-Aminoalkyl)Lactame wurden die 1-(γ-Aminoalkyl)-Lactame 13 a-d zunächst durch Reduktion der Oxime von 7 a-d dargestellt und charakterisiert. Wegen der langen Reaktionszeit und der umständlichen Aufarbeitung wurde jedoch versucht, die 1-(γ-Aminoalkyl)-Lactame durch die elegantere Methode der reduktiven Aminierung der Ketone 7 a-d zu gewinnen. Im Gegensatz zu den entsprechenden Aminopropiophenonen, die unter den Reaktionsbedingungen weitgehend Phenylvinylketonpolymerisate bilden [x)3)] konnten die 1-(γ-Aminoalkyl)-Lactame 13 a-c in guter Ausbeute isoliert werden.



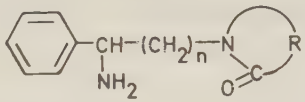
13d 15 d Dest.

x) Eigene Versuche

34) O. PILOTY u. J. NERESHEIMER, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 514 (1906)

Eine Ausnahme machte jedoch das Morpholonderivat 7d, welches bei der Umsetzung gleich zum überwiegendem Teil das Amidin 15d ergab. Durch Destillation i. Vak. mit p-Toluolsulfonsäure wurde hier vollständige Cyclisierung erreicht.

Die 1-(ß-Amino)-Lactame 12 erhielt man als kristalline Substanzen, während die 1-(γ-Amino)-Lactame 13 als farblose Öle anfielen. Mit Ausnahme der Morpholonderivate 12d und 13d konnten sie im Feinvak. unzersetzt destilliert werden. Bei den Basen 12d und 13d trat selbst bei Kugelrohrdestillation i. Vak. teilweise unter Wasserabspaltung Cyclisierung ein. Zur weiteren Charakterisierung der Basen 12 und 13 wurden die beständigen Perchlorate herangezogen. Bei der Herstellung der Perchlorate in 99proz. Äthanol mit 7proz. Perchlorsäure wurde bei den beiden Piperidonderivaten 12b und 13b ebenfalls eine Dehydratisierung zum Amidinbicyclus beobachtet. Wurden jedoch die Perchlorate in wasserhaltigem Äthanol gebildet, so konnten die 1-(Aminoalkyl)-Piperidone als Salze gewonnen werden.



n = 1 : 12
n = 2 : 13

Verb.	Schmp.	Sdp. Torr/Luftb.	Perchlorate	Ausbeute [%] A	B	IR-Carbonylbande [KBr, cm^{-1}] Base	Perchlorat
12a	110-111°	0,6/182-190°	225-226°	78	74	1670	1670
12b	73-74°	0,5/178-190°	186-187°	68	-	1615	1612
12c	61,5-62,5°	0,7/160-172°	144,5-145,5°	62	-	1627	1627
12d	87-89°	-	210-211°	54	-	1645	1645
13a	ölig	0,6/170-183°	214,5-215°	68	71,5	1690 [Lösung]	1630
13b	ölig	0,6/165-173°	229-231°	71	69	1642 [Lösung]	1618
13c	ölig	0,6/160-175°	224°	67	65	1648 [Lösung]	1622
13d	ölig	-	182-184°	62	-	1643 [Lösung]	1622

Tabelle 9

1-(ß- und 1-γ-Aminoalkyl)-Lactame

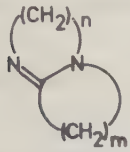
Darstellungsmethode A = Reduktion der Oxime,

B = Reduktive Aminierung

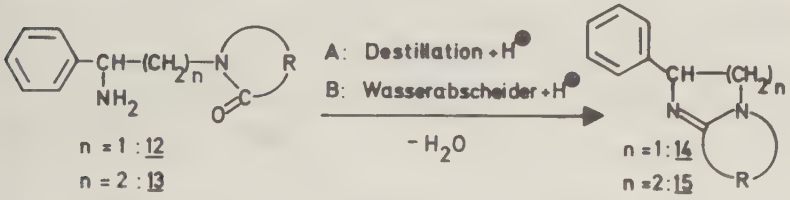
2. Ringschluß zu Amidinbicyclen

Zur Cyclisierung der ß-und γ-Amino-alkyl-Lactame waren zwei Verfahren geeignet.

Methode A ergab sich aus dem Verhalten der Morpholonderivate 12d und 13d, die bei der Destillation teilweise cyclisierten. Die Darstellung entsprechender, unsubstituierter Amidine geschieht nach einer Patentvorschrift [35] ebenfalls durch Erhitzen und Destillation von Aminoalkyl-Lactamen bei 230-260° unter Normaldruck.



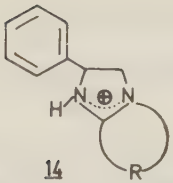
Es zeigte sich aber, daß die Tendenz zur Wasserabspaltung und Cyclisierung bei den phenylsubstituierten Aminoalkyl-Lactamen 12 a-c und 13 a-c weniger ausgeprägt ist. Eine Destillation bei Normaldruck war auf Grund ihrer hohen Siedepunkte nicht möglich. Durch mehrfach wiederholte Destillation bei 220-240° unter vermindertem Druck und Säurekatalyse konnte schließlich eine vollständige Cyclisierung erreicht werden.



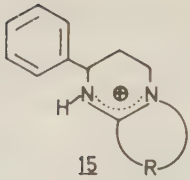
Nach Methode B konnte die Cyclisierung der Aminoalkyl-Lactame außerdem durch Auskreisen in Xylol am Wasserabscheider erreicht werden. Hierbei dauerte trotz kleiner Substanzmengen die Reaktion bis zu 24 Stunden. Durch Dünnschichtchromatographie war eine analytische Unterscheidung zwischen den offenen Aminoalkyl-Lactamen und den Dehydratisierungsprodukten auf Grund der unterschiedlichen Rf-Werte zu treffen. Mit Ausnahme der Substanz 14d, die kristallin anfiel, erhielt man 14 a-c und 15 a-d als farblose Öle, die beständige Perchlorate bildeten.

---

35) BAYER AG, Patent Fr. 1. 491. 791; ref.: C. A. 69, 67408 (1968)



14



15

Analog zu 2-substituierten 2-Imidazolinen[36] bzw. entsprechenden Tetrahydropyrimidinen liegen starke einwertige Basen vor, deren Salze sehr beständig sind. Die Stabilität des Amidiniumkations beruht auf seiner Resonanzhybridisierung[37)38)], wodurch die Ladung auf beide Stickstoffatome gleichmäßig verteilt ist.

Nr.	Schmp.	Perchlorate	Sdp. Torr/Luftb.	Darst. Methode	Ausbeute [%]	IR-C=N-Bande [cm^{-1}] Basen [Lösung,	Salze KBr]
14a	ölig	118,5-119,5°	16/212-215°	A	51	1632	1632
14b	ölig	139-140°	0,8/165-175°	B	79	1630	1644
14c	ölig	124-125°	1,2/185-198°	B	82	1613	1630
14d	50-52°	109-110°	0,8/160-165°	A	86	1632	1642
15a	ölig	127-128°	0,8/160-168°	B	55	1652	1677
15b	ölig	155-156°	0,8/165-175°	B	64	1618	1663
15c	ölig	114-115°	0,7/145-155°	A	66	1608	1648
15d	ölig	127-128° Hydrochlorid 238-240°	16/210-215°	A	88	1640	1672

Tab. 10: Bicyclische Amidine aus 1-(Aminoalkyl)-Lactamen

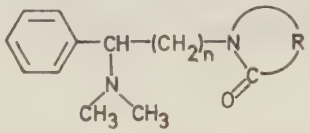
36) K. HOFFMANN, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 6/1, 219 (1953) Interscience Publ. Inc. New York
37) R. L. SHRINER u. F. W. NEUMANN, Chem. Reviews 35, 376 (1944)
38) C. G. RAISON, J. chem. Soc. (London) 1949, 3319

Die vom Piperidon abzuleitenden Amidine 14b und 15b waren in ihren physikalischen Daten identisch mit den Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierungsprodukten der entsprechenden Aminopiperidine [4] und bestätigten somit deren vorgeschlagene Struktur.

3. Methylierung zu tert. Aminoalkyl-Lactamen

Die Methylierung der primären 1-(γ-Aminoalkyl)-Lactame 13 a-d mit Formaldehyd/Ameisensäure ergab die Dimethylaminoalkyl-Lactame 16 a-d als farblose Öle, die über die Perchlorate charakterisiert wurden. Dadurch war ein weiterer Beweis für das Vorliegen der offenen Aminolactamstruktur bei 13 a-d erbracht, denn die Amidine 15 a-d blieben durch Behandlung mit Formaldehyd/Ameisensäure unverändert.
Die Identität von 16b mit dem Dehydrierungsprodukt des entsprechenden Dimethylaminoalkylpiperidins [3] ergab sich aus den übereinstimmenden physikalischen Konstanten sowie aus deckungsgleichen IR- und NMR-Spektren.
Von den ß-Dimethylaminoalkyl-Lactamen wurde nur das Morpholonderivat 17d auf diese Weise dargestellt, da die homologen Derivate 17 a-c bereits von Kilian [39] durch Umsetzung der Chlorverbindungen mit Dimethylamin synthetisiert wurden.

39) R. KILIAN, Dissertation Tübingen 1968



n = 1 : 17
n = 2 : 16

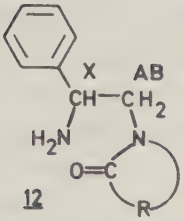
Nr.	Sdp. Torr/Luftb.	Schmp.	Salze	Ausbeute (%)	IR-CO-Bande $[cm^{-1}$, Lösung]
16a	1/ 185-195°	ölig	Perchlorat 157-158°	68	1692
16b	0,6/ 180-195°	ölig	Hydrochlorid 224-225,5°	65	1620
16c	0,6/ 180-192°	ölig	Perchlorat 225-226°	63	1642
16d	0,6/ 140-155°	ölig	Perchlorat 162-163°	67	1663
17d	0,8/ 180-185°	79-81°	Perchlorat 157-158°	71	1660

Tabelle 12

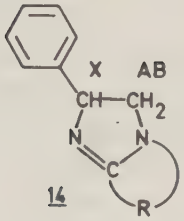
1-(Dimethylaminoalkyl)-Lactame

4. Kernresonanzspektroskopische Zuordnung

In den NMR-Spektren der 1-(ß-Aminoalkyl)-Lactame 12 und der daraus dargestellten cyclischen Amidine 14 ist für die Protonen am α- und ß-C-Atom ein ABX-Spektraltyp zu erkennen.



12



14

Nr.	X	A	B	NH_2 x)
12 [τ]	5,7-5,8	6,1-6,3	6,7-6,8	8,3-8,4
14 [τ]	4,7-5,1	6,2-6,4	6,8-7,1	---

x) austauschbar gegen D_2O

Tabelle 11

Lage der Signalschwerpunkte der ABX-Protonen bei 12 und 14

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß die Protonen A, B und X deutlich getrennt sind, sodaß die Interpretation meist als ABX-Spektrum erlaubt ist. Gegenüber den offenen Amino-Lactamen 12 ist das X-Proton in den Amidinen 14 um etwa 0,8ppm nach tieferem Feld verschoben. Der B-Teil wird teilweise von den dem Stickstoff benachbarten Protonen im Lactamring überlappt. Kopplungskonstanten können nur durch aufwendige Berechnungen entnommen werden. Die Signale der übrigen Protonen erscheinen im erwarteten Bereich. (s. Abb. 4 u. 5)

Bei den 1-(γ-Aminoalkyl)-Lactame 13 treten die Schwerpunkte der Signale für das Proton am asymmetrischen C-Atom bei τ=6,1-6,3 auf und sind nach Cyclisierung (Amidine 15) zu tieferem Feld τ=5,4-5,7 verschoben. Die gegen Deuteriumoxid austauschbaren NH_2-Protonen der Lactame 13 treten bei τ=8,0-8,5 auf. Die Signale der übrigen Protonen kommen im erwarteten Bereich zur Resonanz.

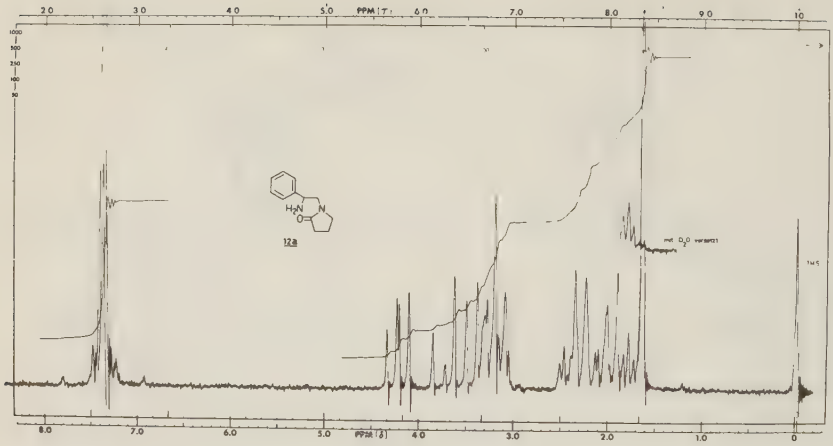


Abb. 4

NMR-Spektrum von 1-[(2'-Amino-2'-Phenyl)-äthyl]-pyrrolidon(2) (12a)

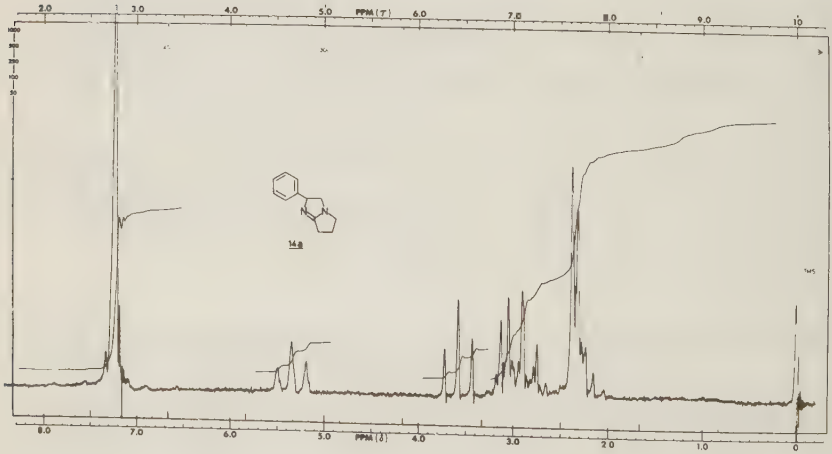
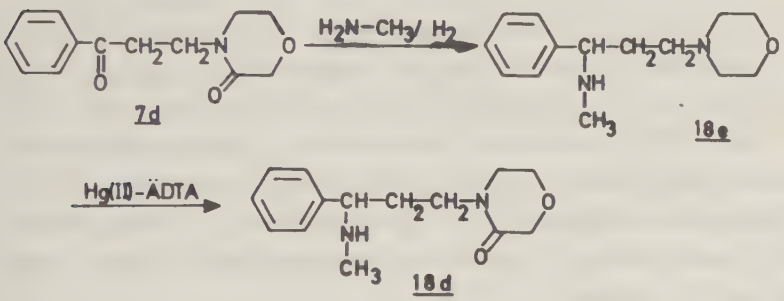


Abb. 5

NMR-Spektrum von 3-Phenyl-1. 4. diaza-bicyclo-[3. 3. 0.]-4-octen (14a)

IV. Darstellung von sek. Aminoalkyl-Lactamen

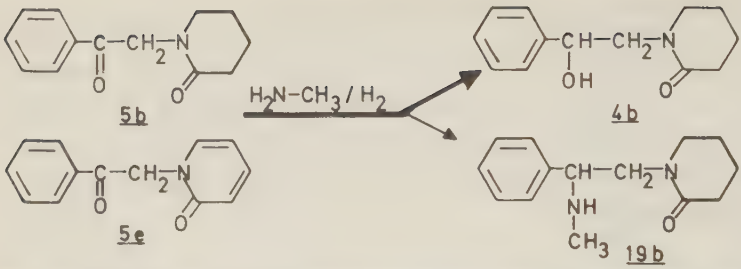
Die 1-(γ-Monomethylaminoalkyl)-Lactame 18 a-c waren durch reduktive Aminierung von 7 a-c mit Monomethylamin gut zugänglich. Eine Ausnahme bildete wiederum das Morpholonderivat 7d. Man erhielt bei der reduktiven Aminierung eine Base, deren IR-Spektrum keine Carbonylbande mehr aufwies.



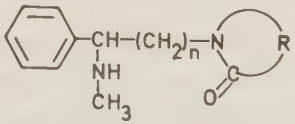
7d 18e 18d

Neben der reduktiven Aminierung der Ketogruppe war auch das Lactam zum Amin reduziert worden. Die Struktur von 18e ergab sich außer durch IR- und NMR-Spektren dadurch, daß die Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung das gewünschte Lactam 18d lieferte.

Bei der Darstellung der 1-(ß-Monomethylaminoalkyl)-Lactame aus den Phenacyl-Lactamen 5 a-d wurden die gleichen Beobachtungen gemacht wie bei der Synthese der prim. Amino-Lactame 12 a-d. Die Einführung der Monomethylamingruppe in ß-Stellung gelang glatt beim Pyrrolidonderivat 5a. Man erhielt vorwiegend das Amino-Lactam 19a neben geringen Mengen Hydroxylactam 4a. Die Verhältnisse waren umgekehrt bei der Umsetzung des Piperidons 5b mit Methylamin/Wasserstoff im Autoklaven. Es wurde in geringer Ausbeute das Aminolactam 19b und als Hauptprodukt das Hydroxylactam 4b gewonnen, das als Neutralstoff gut von der Base 19b zu trennen war.



Die Darstellung von 19b konnte auch direkt aus dem Pyridon 5e erfolgen, aber mit ebenso geringer Ausbeute. Phenacylcaprolactam 5c und Phenacylmorpholon 5d schließlich ergaben gar keine Base vom Typ 19 mehr, sondern überwiegend die Lactamalkohole 4c und 4d neben Zersetzungsprodukten. Überraschend war, daß die Lactamcarbonylgruppe bei der Hydrierung von 5d zum Alkohol 4d erhalten blieb, während bei der Hydrierung des homologen Morpholonderivates 9d Reduktion zur Morpholinverbindung 18e eintrat.



n = 1 : 19
n = 2 18

Nr.	Sdp. Torr/Luftb.	Schmp.	Salze	Ausbeute [%]	IR-CO-Bande [Lösung, cm^{-1}]
18a	1/ 165-175°	ölig	Perchlorat 169,5-170°	75	1665
18b	1/ 160-170°	ölig	Pikrat 155-156°	71	1622
18c	1/ 180-190°	46-48°	Perchlorat 216-217°	82	1625
18d	1/ 155-165°	ölig	Pikrat 170-171°	58	1642
19a	0,6/ 170-178°	41-43°	Perchlorat 231°	82	1670
19b	1/ 160-168°	ölig	Perchlorat 219-221°	6-8	1622

Tabelle 13

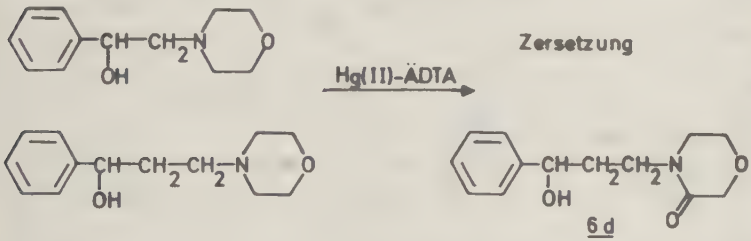
1-(Monomethyl-amino-alkyl)-Lactame

C. Hg(II)-ÄDTA-DEHYDRIERUNG VON AMINOALKOHOLEN

I. Dehydrierung von 1-Hydroxyalkylmorpholinen

Von Aminoalkoholen mit Morpholin als N-Heterocyclus war bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung ein gleiches Verhalten wie bei entsprechenden Piperidinderivaten zu erwarten. Während jedoch 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1) mit Hg(II)-ÄDTA zum Piperidonderivat dehydriert wird, trat beim homologen Morpholinderivat weitgehend Zersetzung ein [23]. Unabhängig davon, ob im schwach essigsauren Milieu oder mit dem Hg(II)-ÄDTA Komplex [40] in Äthanol umgesetzt wurde, waren nur 3% Lactam zu isolieren.

Zur Klärung der Frage, ob Morpholinderivate allgemein gegenüber dem Reagens labil sind, oder ob in diesem Fall bevorzugt eine Hydramin-Spaltung des ß-Hydroxyamines eintritt, sollte 1-Phenyl-3-morpholino-propanol(1) dehydriert werden. Bei einer Hydroxyfunktion in γ-Stellung ist nämlich eine Hydramin-Spaltung nicht möglich.



Tatsächlich erhielt man bei der Dehydrierung das Lactam 6d in gleicher Größenordnung wie beim entsprechenden Piperidinderivat. Ferner ließ sich das Morpholinderivat 18e, wie auf Seite 39 gezeigt, ebenfalls unter Ausbildung eines Lactamringes dehydrieren.

Damit war gesichert, daß das Ausbleiben einer Lactambildung beim Morpholinderivat mit ß-Hydroxyfunktion auf die Konkurrenz einer Art Hydramin-Spaltung zurückzuführen ist. Morpholinderivate sind demnach mit Ausnahme des 1-Phenyl-2-morpholino-äthanols(1) gegenüber dem Dehydrierungsreagens nicht weniger stabil als andere N-Heterocyclen.

---

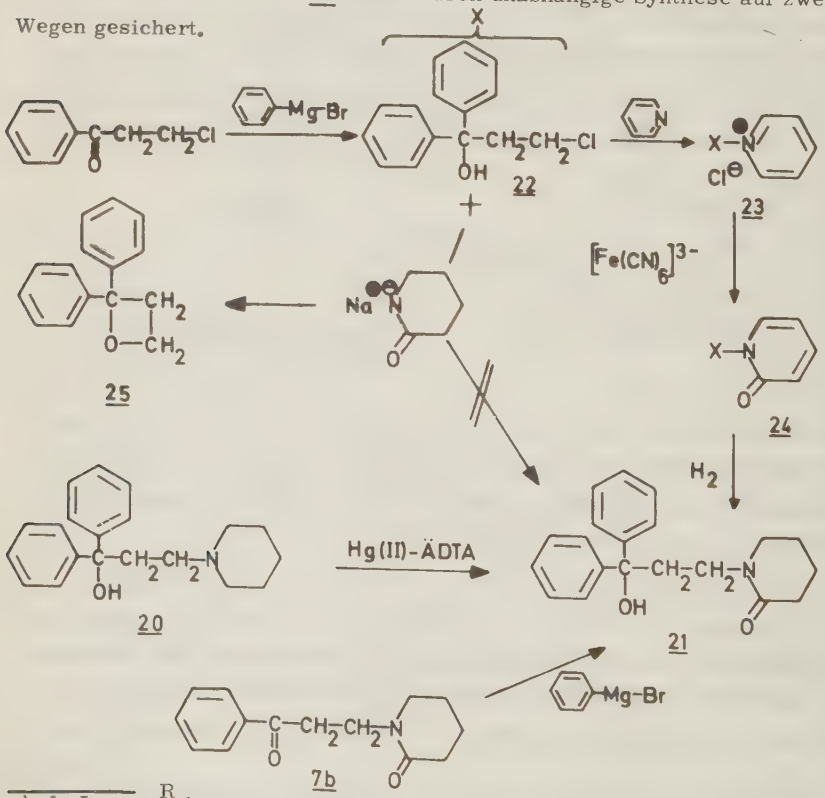
40) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)

II. Dehydrierung von 1,1Diphenyl-3-piperidino-1-propanol

Bisher war noch nicht geklärt, ob auch N-substituierte Piperidine mit γ-ständiger tertiärer Hydroxyfunktion zu entsprechenden Piperidonen dehydriert werden können. Daher wurde 1,1Diphenyl-3-piperidino-1-propanol [x)] der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung unterworfen. Hierbei entstand ebenfalls das Lactam 21, jedoch in geringerer Ausbeute. Diese ließ sich wesentlich erhöhen, wenn mit dem Hg(II)-ÄDTA Komplex [40)] in 50proz. Äthanol und nicht, wie üblich mit Hg(II)-acetat und ÄDTA in 1proz. Essigsäure dehydriert wurde.

III. Strukturbeweis der Dehydrierungsprodukte

Die Struktur des Lactams 21 wurde durch unabhängige Synthese auf zwei Wegen gesichert.



x) als Lyseen[R] im Handel

Umsetzungen mit 1,1Diphenyl-3-chlorpropanol

Bei der Grignardierung des Ketolactams 7b mit Phenylmagnesiumbromid mußte auch mit einem Angriff des Reagenzes auf die Lactamcarbonylgruppe gerechnet werden [41]. Dies hätte zu einem uneinheitlichen Reaktionsprodukt geführt. Es erschien daher zweckmäßiger das Hydroxylactam 21 durch Darstellung des Chlorhydrins 22 aus ß-Chlorpropiophenon und Phenylmagnesiumbromid und anschließender Umsetzung mit Piperidon-Natrium zu synthetisieren. Überraschenderweise wurde jedoch nicht der Lactamstickstoff substituiert, sondern es trat in guter Ausbeute Cyclisierung zum Diphenyloxetan 25 ein.

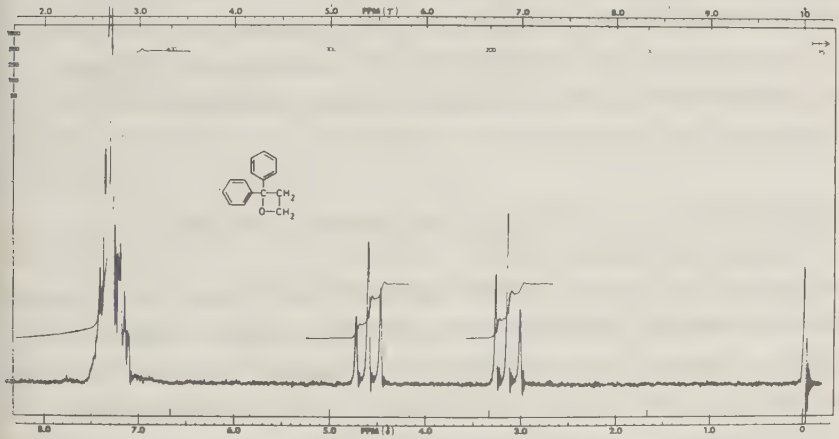


Abb. 6

NMR-Spektrum von 2,2-Diphenyloxetan

Dies war um so erstaunlicher, als zur allgemeinen Darstellung von Oxetanen sonst der Einsatz der aktiveren Ester der Halogenhydrine nötig ist [42]. In der Tat gelang es Bartok [43] nicht das Diphenyloxetan 25 durch Schmelzen des Diphenylchlorhydrins mit KOH zu synthetisieren. Das

41) R. LUKEŠ, Collect. Trav. chim. Tchecósl. 2. 531 (1930)
42) SCOTT SEARLES, The Chemistry of Heterocyclic Compounds 19, 1043 (1964) Intersc. Publ. Inc. New York
43) M. BARTOK, Acta Chim. Acad. Hung. 55, 365 (1968)

Oxetan 25 wurde von Joffe [44] lediglich aus Benzophenon, Natrium und Dichloräthan in flüssigem Ammoniak dargestellt.

Eine nähere Untersuchung, inwieweit Alkalisalze von Lactamen geeignete Dehydrohalogenierungsmittel bei der Synthese von Oxetanen aus Halogenhydrinen sind, wurde nicht durchgeführt.

Zur Darstellung des Hydroxylactams 21 war schließlich der Weg über das Pyridon 24 erfolgreich. Im Einschlußrohr wurde das Chlorhydrin 22 mit Pyridin zum Pyridiniumsalz 23 umgesetzt, das durch alkylische Hexacyanoferratoxydation zum Pyridon 24 oxydiert wurde. Die katalytische Hydrierung von 24 mit Rhodiumkatalysator lieferte das Piperidon 21. Die Identität der aus der katalytischen Hydrierung isolierten Verbindung 21 mit dem Lactam aus der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung ergab sich aus der Übereinstimmung der physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften.

Grignardierung von 1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-piperidon(2)

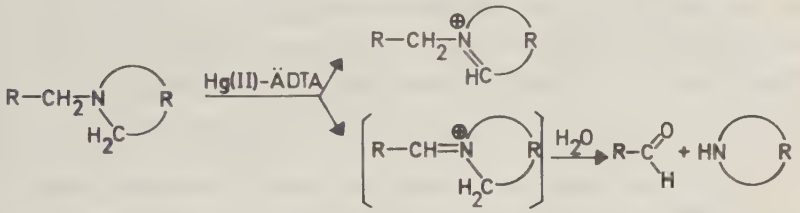
Nachdem der Syntheseweg I sich als sehr aufwendig erwiesen hatte, sollte versucht werden das 1-(Hydroxyalkyl)-Piperidon 21 durch Grignardierung des Keto-Lactams 7b darzustellen, obwohl ein Angriff an beiden Carbonylgruppen möglich war. Trotz Anwendung eines doppelten Überschusses an Phenylmagnesiumbromid in Dichlormethan/Äther, lagen im kristallinen Anteil des Reaktionsproduktes Ausgangsketon 7b und Alkohol 21 nebeneinander vor. Eine destillative Trennung schied wegen der möglichen Dehydratisierung des tertiären Alkohols 21 und geringer Siedepunktsdifferenzen aus. Durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton konnte 21 jedoch zum Teil abgetrennt werden. Die Identität des Grignardierungsproduktes mit dem Lactam 21 ergab sich aus der Übereinstimmung der physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften.

---

44) D. V. JOFFE, Zh. Obshch. Khim. 34 (12), 3900-2 (1964)
Russ. ref.: C. A. 62, 9094e (1965)

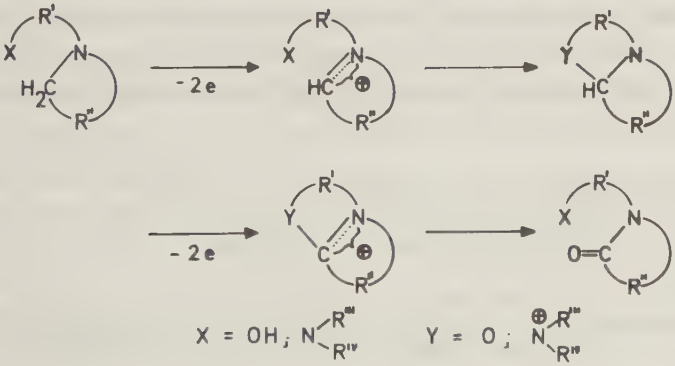
D. Hg(II)-ÄDTA-DEHYDRIERUNG VON AMINOACETOPHENONOXIMEN

Die Einwirkung von Hg(II)-ÄDTA auf tertiäre Amine führt bei Abwesenheit intramolekularer Wechselwirkungen der Substituenten - also bei sterisch gleichwertigen Methylengruppen in Nachbarschaft des Stickstoffs - zur Ausbildung von Imoniumstrukturen nach rein statistischen Prinzipien.



Bei tertiären cyclischen Aminen kommt es daher auch zur Dehydrierung in der Seitenkette, wobei durch anschließende Hydrolyse Spaltung in Aldehyd und sekundäres Amin eintritt.

Bei Anwesenheit einer nucleophilen Nachbargruppe in geeigneter Stellung in der Seitenkette ist die erste Dehydrierung im Aminheterocyclus konformativ bevorzugt und erfolgt nicht in der Seitenkette. Anschließend tritt durch Addition der Seitenkette Ringschluß ein, was eine erneute Dehydrierung ermöglicht und unter Hydrolyse Lactame als Endprodukte ergibt.



Dabei muß die Nachbargruppe X nicht notwendigerweise ein Wasserstoffatom tragen, sondern es genügt ein freies Elektronenpaar, wie das Beispiel einer tertiären Aminogruppe zeigt [3].

Aufgrund zahlreicher Modellversuche [1] wurde festgestellt, daß die Amindehydrierungen weitgehend dem stereoelektronischen Prinzip folgen [45)46)]: Mit einer zweiten Dehydrierung des cyclischen Intermediärproduktes ist also zu rechnen, wenn das Wasserstoffatom am Brücken-C-Atom transplanar zum freien Elektronenpaar des Brückenstickstoffs angeordnet ist. Dies ist nur der Fall, wenn die beiden Ringe trans-verknüpft sind oder ein Durchschwingen der cis-Form in die trans-Form energetisch möglich ist.

Bei der Nachbarfunktion einer Oximgruppe, die im Stickstoff und im Sauerstoff über zwei nucleophile Zentren verfügt, bestanden für den Verlauf der Amindehydrierung folgende Möglichkeiten:

1) Aufgrund der Konformation erfolgt die Bildung der Imoniumverbindung in erster Stufe in der Seitenkette, d. h. die Oximgruppe bewirkt keinen Nachbargruppeneffekt.

2) Verläuft jedoch die Einführung der Doppelbindung in den Aminheterocyclus, so kann
a) analog zu einer tert. Aminonachbargruppe der Oxim-Stickstoff addiert werden und
b) wie bei Aminoalkoholen Addition des Oxim-Sauerstoffs eintreten. Es ist abzusehen, daß diese beiden Möglichkeiten von der räumlichen Anordnung der Oximgruppe abhängig sind, wenn die tetraedische Struktur während der Reaktion erhalten bleibt.

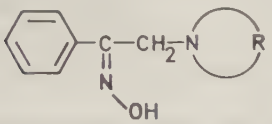
3) Schließlich mußte im sauren Reaktionsmilieu mit der Entoximierung und Zersetzung der Modellsubstanzen gerechnet werden.

---

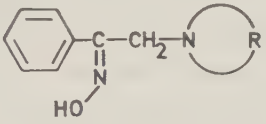
45) F. BOHLMANN u. CHR. ARNDT, Chem. Ber. 91, 2172 u. 2157 (1958)
46) R. B. TURNER, R. ANLIKER, E. HELBLING, J. MEIER u. H. HEUSSER, Helv. chim. Acta 38, 411 (1955)

I. Darstellung der Modellsubstanzen

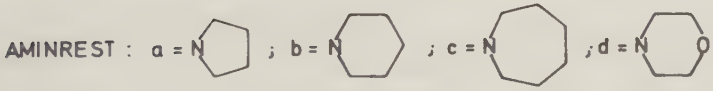
Zur Klärung der ausstehenden Fragen wurden als Modellsubstanzen tert. Aminoacetophenon-oxime gewählt. Diese treten als Gemische von syn- und anti-Formen auf, sind leicht zugänglich und ihre Einzelisomere sind teilweise beschrieben [47)48)].



syn 26



anti 27



Die Darstellung der Oximgemische aus Phenacylhalogenidoxim und den sekundären Aminen war vorteilhafter als die Oximierung der Aminoketone und ergab Ausbeuten von über 90%. Die Gemische ließen sich durch fraktionierte Kristallisation und Fällung der Mutterlaugen mit Wasser in die syn- und anti-Isomere trennen. Eine analytische Unterscheidung gelang dc, wobei der Rf-Wert der syn-Form jeweils über dem der anti-Form lag.

Während in den ersten Kristallfraktionen bei den Oximgemischen a, b und d die syn-Oxime angereichert waren, fiel beim Hexamethylenimin-derivat das anti-Isomer 27c an und war nach wiederholtem Umkristallisieren dc-einheitlich. Das syn-Oxim 26c ließ sich aus den Mutterlaugen durch Fällung mit Wasser und anschließende Säulenchromatographie isolieren.

Die Zuordnung der bisher nicht beschriebenen Hexamethylenimin-oxime zur syn- und anti-Reihe erfolgte durch UV- und NMR-Spektren,

---

47) H. P. FISCHER und C. A. GROB, Helv. Chim. Acta. 45, 2530 (1962)
48) B. UNTERHALT, Arch. Pharmaz. 300, 38 (1967)

sowie durch Vergleich des chromatographischen Verhaltens mit den bekannten homologen Oxim-Isomeren.

syn				anti			
Nr.	Schmp.	Rf-Wert Fließm. V.	Lit.	Nr.	Schmp.	Rf-Wert Fließm. V	Lit.
26a	117-118°	0,50	-	27a	77-78,5°	0,26	47)
26b	119-120°	0,53	47)48)	27b	133-135°	0,38	47)48)
26c	56-58°	0,61	-	27c	119-120°	0,43	-
26d	152-153°	0,44	47)48)	27d	116-117°	0,32	47)48)

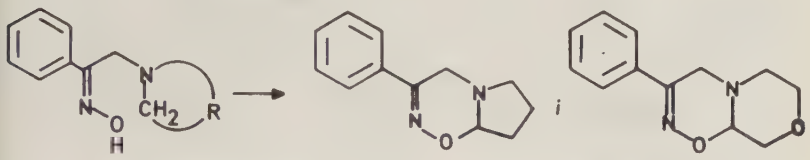
Tabelle 14

syn- und anti-tert. Aminoacetophenon-oxime

II. Dehydrierung der syn-Isomere

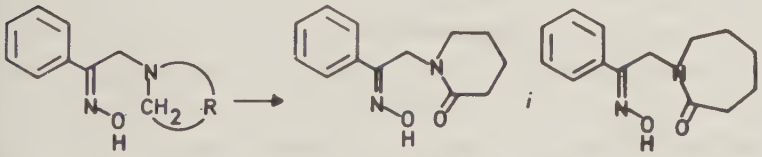
Die Dehydrierungen der Oxime erfolgten einheitlich mit dem Quecksilber-(II)-ÄDTA-Komplex [40] in Äthanol bei einem 50proz. Überschuß des Reagenzes berechnet auf einen Verbrauch von 4 Oxydations-Äquivalenten, der einer doppelten Dehydrierung entspräche. Für die homologen syn-Isomere resultierten dabei verschiedene Dehydrierungsprodukte.
Im Falle des Pyrrolidin- 26a und des Morpholin-Heterocyclus 26d wurde eine Quecksilbermenge abgeschieden, die dem Entzug von 2 Elektronen entsprach. Dabei verhielt sich das Morpholinderivat bei der Dehydrierung wesentlich reaktionsträger als die Oxime 26 a-c. Weder im Rohprodukt noch nach Aufarbeitung und Isolierung der kristallinen Stoffe trat im IR-Spektrum eine Lactam-Carbonylbande auf. Die Massenspektren ergaben ein gegenüber den Ausgangssubstanzen um zwei Masseneinheiten

vermindertes Molekulargewicht. Aus der Analyse der IR- und NMR-Spektren ließ sich für die Dehydrierungsprodukte 28 und 29 eine Dihydrooxadiazinstruktur folgern.



26 a,d 28 i 29

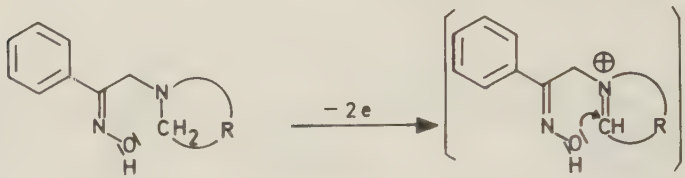
Das Piperidin- 26b sowie das Hexamethylenimin-derivat 26c lieferten Dehydrierungsprodukte mit Lactamstruktur, wie aus den IR-Spektren unschwer zu erkennen war.



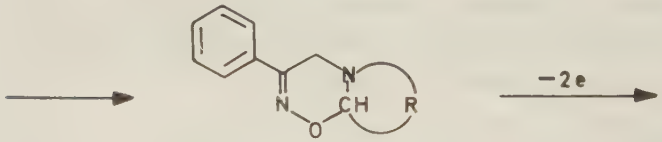
26 b,c 30 b i 30 c

Die Oximgruppe blieb erhalten und es wurden die Oximlactame 30 b,c gewonnen. Im DC der Rohprodukte konnte neben den Flecken der Oximlactame 30 b-c jeweils ein intensiver Substanzfleck mit den gleichen Charakteristika wie denen der Dihydrooxadiazine 28 und 29 beobachtet werden. Eine Isolierung dieser Substanzen wurde allerdings nicht betrieben.

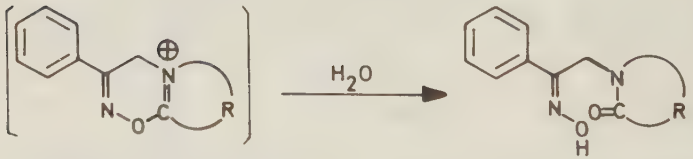
Aus den Ergebnissen läßt sich in Analogie zu dem bisher postulierten Reaktionsverlauf [1] folgender Dehydrierungsmechanismus ableiten:



syn-Amino-oxim — Imoniumverbindung



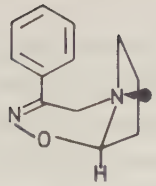
Dihydrooxadiazin



Oxadiaziniumverbindung — syn-Oxim-Lactam

Im ersten Schritt entsteht durch Entzug zweier Elektronen die Imoniumverbindung, die durch intramolekulare Addition der Oximhydroxy-gruppe an das Carbonium-Imonium-Ion zum Dihydrooxadiazin führt. In zweiter Stufe wird durch erneuten Elektronenentzug eine Oxadiaziniumverbindung gebildet, die zum Oxim-Lactam hydrolysiert wird.

Das Ausbleiben einer zweiten Dehydrierung beim Pyrrolidin-oxim 26a ist bei Gültigkeit des stereoelektronischen Prinzips [45)46)] mit der offensichtlich energetisch begünstigten Anordnung des Dihydrooxadiazins 28 in der cis-Form zu erklären.

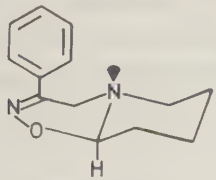


28

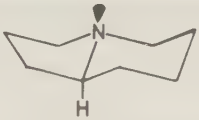
cis Pyrrolizidin

Analog zum Cyclopentan dürfte der Dihydrooxadiazinring aufgrund seiner Doppelbindung konformativ eine Halbsesselform einnehmen. Die Konformation von 28 wird dem Pyrrolizidinsystem entsprechen, das aus energetischen Gründen ebenfalls nur in der cis-Form auftritt [45]. Das Ausbleiben einer zweiten Dehydrierung beim Morpholin-oxim 26 d jedoch ist umso erstaunlicher, als es nicht ohne weiteres durch analoge Verhältnisse erklärt werden kann. Das Dihydrooxadiazin 29 sollte ebenso wie das entsprechende Piperidinderivat in der trans-Form existieren oder zumindest in diese durchschwingen können. Offenbar dominieren hier polare Einflüsse, die allgemein die Reaktionsgeschwindigkeit der Dehydrierung vermindern und gleichzeitig im Vergleich zu reinen N-Heterocyclen andere sterische Verhältnisse bedingen.

Bei der Dehydrierung des Piperidin-oxims 26b und des flexibleren Hexamethylenimin-oxims 26c wird das Dihydrooxadiazin-Zwischenprodukt eine dem Indolizidin vergleichbare Konformation einnehmen und in der trans-Form existent sein.



Dihydro-oxadiazin-Zwischenprodukt



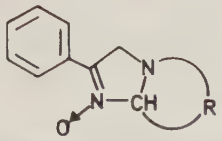
trans Indolizidin

Es kommt zu einer weiteren stereoelektronischen Dehydrierung und Ausbildung eines Lactamringes.
Die reinen syn-Oxim-Lactame 30b und 30c wichen im Schmp. und im IR-Spektrum gering von den Reaktionsprodukten ab, die durch Oximierung der Phenacyl-Lactame 5b und 5c dargestellt wurden. Offenbar handelt es sich bei letzteren um Isomerengemische von syn-und anti-Oxim-Lactamen. Indessen konnte dc keine Trennung bei Einhaltung gleicher Bedingungen wie bei den Amin-oximen 26 und 27 erzielt werden.

III. Dehydrierung der anti-Isomere

Konnte für die syn-Isomere der Oxime bei Übertragung des postulierten Dehydrierungsmechanismus noch mit der Bildung von Lactamen gerechnet werden, so war die Dehydrierung der anti-Isomere von erhöhtem Interesse, da hier die Oximhydroxy-gruppe der eventuell gebildeten Imoniumstufe räumlich abgewandt ist. Es fragte sich, ob ein Nachbargruppeneffekt durch das Stickstoffelektronenpaar unter Bildung eines relativ stark gespannten Fünfringes mit endocyclischer Doppelbindung eintreten konnte oder ob durch Dehydrierung der Seitenkette sich die Substanzen zersetzen würden.

Die Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung der anti-Oxime 27 a-d unter gleichen Bedingungen wie bei den syn-Isomeren ergab eine Quecksilberabscheidung, die dem Entzug von 2 Elektronen entsprach. Wiederum mußten beim Morpholin-derivat 27d längere Reaktionszeiten angewandt werden. Die Oxydationsprodukte 31 a-d kristallisierten aus Aceton in auffallend langen Nadeln, waren nicht in verd. Lauge und Wasser, wohl aber in verd. Säuren löslich und bei Lichtschutz beständig. Nach den Befunden aus UV-, IR-, NMR- und Massenspektren handelt es sich um bicyclische Nitrone.

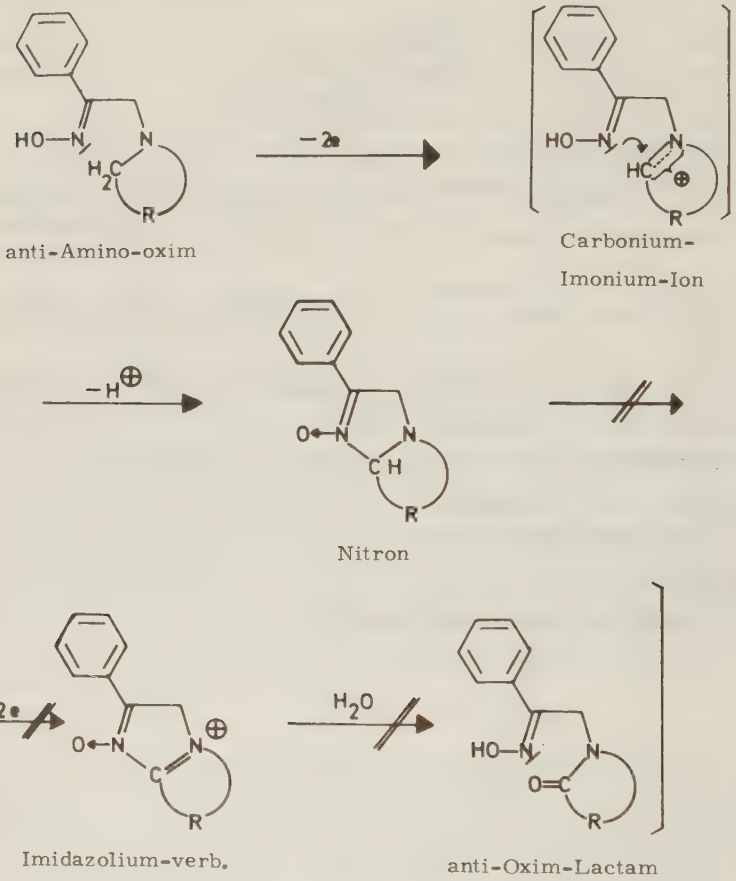


Nr.	Schmp.	Ausbeute [%]	Rf-Wert Fließm. V
31a	122-123°	58	0,13
31b	105-107°	47	0,21
31c	128-130°	66	0,41
31d	161-162°	64,5	0,14

Tabelle 15

Eigenschaften der bicyclischen Nitrone

Für den Dehydrierungsmechanismus ergibt sich folgende Formulierung:



anti-Amino-oxim

Carbonium-Imonium-Ion

Nitron

Imidazolium-verb.

anti-Oxim-Lactam

Das durch den Elektronenentzug gebildete Carbonium-Imonium-Ion wird nucleophil von dem ihm räumlich nahestehendem Stickstoffelektronenpaar der Oximgruppe addiert und dabei unter Abspaltung eines Protons ein Nitron bildet. Eine weitere Dehydrierung kann nun unabhängig von der Größe der Ringe R nicht mehr eintreten, da der Imidazolinring wie der Cyclopentenring [49] weitgehend planar und aufgrund der Nitronstrucktur

49) M. HANACK, Conformation Theory, Academic Press, New York und London, S. 79 (1965)

auch starr sein dürfte. Damit ist aber die Bedingung für eine doppelte Dehydrierung, die transplanare Anordnung von Brückenwasserstoff zu dem Elektronenpaar des Brückenstickstoffes, nicht mehr erfüllt. Daher wurden weder die Imidazoliumverbindungen noch die entsprechenden anti-Oxim-Lactame gebildet.
Es gelang somit erstmalig in einer der Mannich-Reaktion analogen Reaktion eine Oximfunktion intramolekular zu einem bicyclischen Nitron umzusetzen.

Durch Dehydrierung des anti-Oxims 27 c mit Quecksilber(II)-acetat ohne Zusatz von ÄDTA wurde ebenfalls das Nitron 31c gebildet, jedoch unter erheblicher Ausbeutenminderung, woraus sich die Überlegenheit des Hg(II)-ÄDTA Komplexes als Dehydrierungsmittel gegenüber reinen Hg(II)-salzen ergibt.

IV. Ergebnis

1) Die Dehydrierung von syn-tert. Aminoacetophenon-Oximen mit Hg(II)-ÄDTA verläuft über eine Dihydrooxadiazin-Zwischenstufe. Eine weitere Dehydrierung und Ausbildung eines Lactams tritt nur bei Erfüllung des stereoelektronischen Prinzips ein. Dies trifft nicht zu für das Pyrrolidin-derivat 26a und offensichtlich auch nicht für das Morpholin-derivat 26d. In beiden Fällen konnte das intermediäre Dihydrooxadiazin-derivat isoliert und charakterisiert werden, wohingegen das Piperidin- und Hexamethylenimin-derivat die entsprechenden syn-Oxim-Lactame lieferten.
2) Anti-tert. Aminoacetophenon-Oxime werden durch das Reagens dehydrierend zu bicyclischen Nitronen umgesetzt, die gegen Überoxydation stabil sind. Dabei erweist sich der Hg(II)-ÄDTA Komplex als Oxydationsmittel dem Hg(II)-acetat überlegen.

V. Zuordnung der Dehydrierungsprodukte

1. Ultraviolett-Spektroskopie

Nach Fischer und Grob [47] zeigen syn-Aminoacetophenon-Oxime gegenüber den anti-Formen eine bathochrome Verschiebung von 10-15 nm. Bei der anti-Form behindern sich die Hydroxylgruppe und ein o-ständiges Wasserstoffatom des Phenylrestes, sodaß die Oximgruppe aus der Ebene des Benzolringes etwas abgelenkt ist, was sich in der hypsochromen Verschiebung äußert. Das bisher noch nicht beschriebene Hexamethylenimin-derivat ergibt für das syn- und das anti-Isomer Absorptionsmaxima, die sich denen der beschriebenen Amin-oxime analog einreihen lassen. Erwartungsgemäß lagen die Absorptionsmaxima der Dehydrierungsprodukte der syn-Isomere ebenfalls bei 240-250 nm.
Die Ultraviolettspektren der Nitrone haben demgegenüber zwei maximale Absorptionsbanden:

a) bei 222-224 nm,
b) bei 289-290 nm.

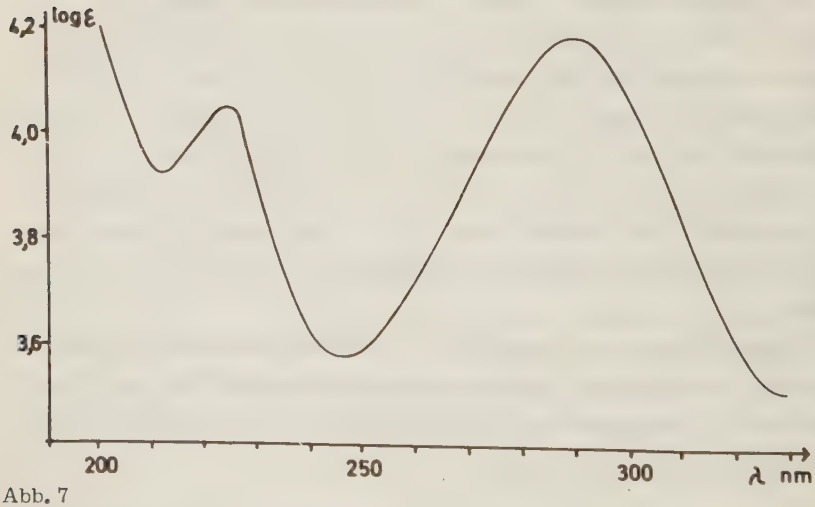


Abb. 7

Ultraviolettspektrum des Nitrons 31c

Das Maximum bei b) wird durch einen Elektronenübergang in der Nitrongruppe hervorgerufen (E. T. Bande) [50]. Es liegt bei monomeren, unkonjugierten Nitronen bei 230 nm [51] und ist durch Konjugation mit dem Phenylring um 60 nm bathochrom verschoben. Eine Änderung der Lage der Maxima beim Ansäurern mit Mineralsäure trat nicht ein.

	λ max nm	log ε max		λ max nm	log ε max
syn Oxim 26a	245	404	syn Oxim 26d	245	4,02
Oxadiazin 28	245	4,09	Oxadiazin 29	244	3,92
anti Oxim 27a	233	3,92	anti Oxim 27d	232	3,82
Nitron 31a	222 289	3,97 4,23	Nitron 31d	222 289	3,91 4,20
syn Oxim 26b	245	4,03 [47]	syn Oxim 26c	245	3,83
Lactamoxim 30b	240	3,99	Lactamoxim 30c	243	3,91
anti Oxim 27b	232	3,82 [47]	anti Oxim 27c	230	3,88
Nitron 31b	222 290	3,93 4,19	Nitron 31c	224 289	3,95 4,18

Tabelle 14

Absorptionsmaxima isomerer Aminocetophenon-oxime und ihrer Dehydrierungsprodukte (Methanol)

---

50) J. HAMER und A. MACALUSO, Chem. Reviews 64, 473 (1964)
51) G. R. DELPIERRE und M. LAMCHEN, Quart. Reviews 19, 329 (1965)

2. Infrarot-Spektroskopie

Die Dehydrierungsprodukte der Aminoxime ergeben drei Substanzklassen, deren Infrarotspektren jeweils gemeinsame Strukturmerkmale aufzeigen.

a) Oxim-Lactame 30 b, c

Charakteristisch ist die äußerst intensive Bande für die Lactam-Carbonylvalenzschwingung bei 1605 cm^{-1}, von der die C=N Schwingung überlappt wird. Scharf abgegrenzt dazu ist eine Bande bei 1490 cm^{-1} für die CH Schwingung des Aromaten.

b) Dihydrooxadiazine 28, 29

Aufschluß über die Struktur der Dihydrooxadiazine gibt ein Vergleich ihrer IR-Spektren mit denen der Ausgangsoxime. So sind die breiten Banden der assoziierten Hydroxylgruppe fortgefallen. Dagegen treten drei scharfe Banden zwischen 1100 und 1200 cm^{-1} auf, die nach Bergmann [52] einer N, O, Acetalgruppierung O-CH-N zuzuordnen sind. Bei den entsprechenden Oximen herrscht in diesem Bereich Transparenz. Im Bereich von 2700-2800 cm^{-1} sind die Spektren ebenfalls ohne Absorption. Nach Bohlmann[45] treten bei Aminbicyclen mit Stickstoffbrückenatom in diesem Bereich dann Banden auf, wenn mindestens zwei Wasserstoffatome in Nachbarschaft des Brückenstickstoffs zu dessen Elektronenpaar transplanar angeordnet sind, was nur bei trans-ständiger Ringverknüpfung möglich ist. Bei Zutreffen dieser Theorie würden die beiden Oxadiazine demnach als cis-Derivate vorliegen.

c) Nitrone 31 a-d

	C=N→O	C=N→O	Aromat
31 a	1195	1548	1568/1490
31 b	1228	1542	1577/1490
31 c	1220	1558	1576/1495
31 d	1201	1552	1575/1495

Tabelle 15

Lage der charakteristischen Infrarotabsorptionsbanden homologer Nitrone (KBr, cm^{-1})

52) E. D. BERGMANN, D. LAVIE und S. PINCHAS, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5662 (1951)

Die Zuordnung der intensiven Bande bei 1195-1228 cm^{-1} auf die polare Aminoxidgruppe erfolgt in Übereinstimmung mit Shindo und Umezawa [53], die die IR-Spektren von N-Methyl- und N-Phenyl-Nitronen des Benzaldehyds mit den Spektren der entsprechenden Schiff'schen Basen verglichen haben. Im Bereich von 1540-1575 cm^{-1} treten zwei weitere signifikante Banden auf, von denen die intensivere der C=N Dehnungsschwingung zugeordnet wird [50)53)54)]. Die scharfe Ausprägung der Banden des Aromaten ist offensichtlich dem Einfluß der Nitrongruppe zuzuschreiben.

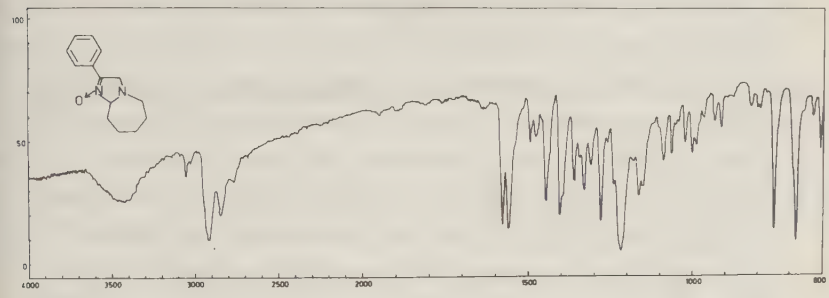


Abb. 8
Infrarotspektrum des Nitrons 31c

3. Kernresonanz-Spektroskopie

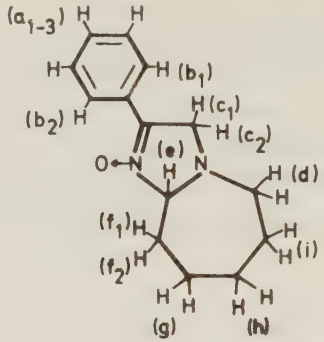
a) Nitrone 31 a-d

Mit Hilfe der Kernresonanz-Spektroskopie lassen sich die vorgeschlagenen Strukturen von 31 a-d als bicyclische Nitrone untermauern. Die Spektren der homologen Nitrone 31 a-c weisen weitgehend Übereinstimmung auf. Dagegen ist das Spektrum des Morpholin-derivates 31d wegen Überlagerung der Signale der Protonen in Nachbarschaft des Ätherringsauerstoffs schwerer zu interpretieren.

---

53) H. SHINDO und B. UMEZAWA, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 10, 492 (1962)
54) J. THESING und N. SIRRENBERG, Chem. Ber. 92, 1748 (1959)

Die Zuordnung der Protonen sei am Beispiel 31c erläutert:



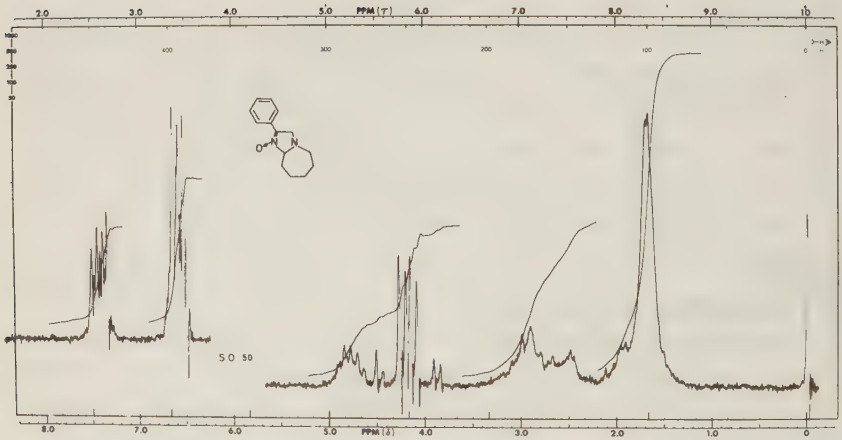


Abb. 9

NMR-Spektrum des Nitrons 31c

Hervorgerufen durch die benachbarte Nitrongruppe erfahren die ortho-Protonen des Aromaten ($b_1 b_2$) eine signifikante Tieffeldverschiebung um ca. 50Hz. Das Proton am asymmetrischen C-Atom der "Aminal-gruppe" (e) wird durch seine Nachbarprotonen (f_1, f_2) und durch Weitbereichskopplung mit (c_1, c_2) zu einem Multiplett aufgespalten mit dem Schwerpunkt bei τ=5,2. Die Protonen (c_1, c_2) stellen den AB-Teil eines ABX-Spektrums dar mit 8 Signalen und einer Verschiebung von τ=5,69 und 5,98 (errechnet nach [55]). Die Vergrößerung der geminalen Kopplungskonstante

vom Normalwert 12-13Hz auf 15 Hz wird durch das benachbarte π-System bewirkt, wie es allgemein beobachtet wird [56]. Den Kopplungen J_{AX} und J_{BX} entsprechen die Kopplungen der Protonen (e) mit (c_1) und (c_2). Sie beträgt $J_{ec_1} = J_{ec_2} = 4$Hz.

Daß diese Kopplung mit (e) auftritt, beweist das nach tieferem Feld ansteigende Intensitätsverhältnis der Signale. Die Größe von J ist überraschend, sie ist als homoallylische (longe-range)-Kopplung über die Nitronverbindung aufzufassen. Das wird durch den Vergleich mit dem Dihydrooxadiazin-derivat 28 belegt, in dem die Bindungsanordnung $e\text{-}c_1\text{-}c_2$ über den Stickstoff vergleichbar ist (Entfernung = 4 Bindungen), die homoallylische Kopplung dagegen ausgeschlossen ist (s. S. 62).
Die Protonen (f_1, f_2) sind nicht äquivalent und erscheinen bei τ=7,5 und 8,5 als breites Multiplett, aus dem sich Kopplungskonstanten nicht entnehmen lassen. Die dem Stickstoff benachbarten Protonen (d) treten bei τ=7,1 ebenfalls als breites Multiplett auf. Die restlichen Protonen (g), (h), (i) sind weitgehend äquivalent und ergeben ein breites Singulett bei τ=8,3.

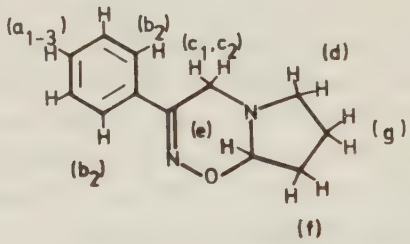
b) Dihydrooxadiazine

Die vorgeschlagene Struktur der Dehydrierungsprodukte 28 und 29 als Dihydrooxadiazin-derivate kann ebenfalls durch ihre Kernresonanzspektren bestätigt werden. Es sei das Spektrum des Pyrrolidin-derivates 28 interpretiert, da beim Morpholin-derivat 29 die Nachbarprotonen am Ätherringsauerstoff sich mit den geminal koppelnden Protonen des Dihydrooxadiazinringes überlappen.

---

55) H. KESSLER, Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. 39, 209 (1969)
56) D. W. MATHIESON, Nuclear Magnetic Resonance, Academic Press, London, New York. S. 186 (1967)

Die benachbarte C=N-Doppelbindung bewirkt im Unterschied zur Nitrongruppe nur eine geringe Tieffeldverschiebung der ortho-Protonen des Aromaten um 12Hz. Für das Proton (e) der N-O-Acetalgruppe erscheint ein Triplett bei τ=5,2. Eine Weitbereichskopplung mit (c_1, c_2) tritt nicht auf.



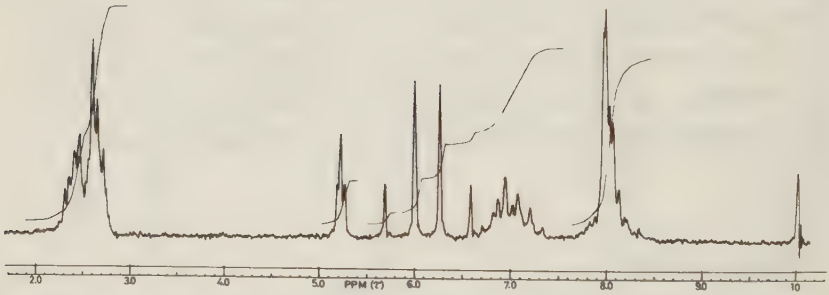


Abb. 10

NMR-Spektrum des Dihydrooxadiazins 28

Die Protonen (c_1) und (c_2) bilden ein Spektrum vom AB-Typ mit einer berechneten [55] Verschiebung von τ=5,89 und τ=6,38 sowie einer geminalen Kopplung von $J_{gem.}$ = 19Hz, deren extreme Größe wieder durch das benachbarte π-System hervorgerufen ist. Die dem Stickstoff benachbarten Protonen (d) ergeben durch virtuelle Kopplungen ein breites Multiplett bei τ=7. Bei höchstem Feld τ=8 treten die Protonen (f) und (g) als intensives Signal auf.

4. Massen-Spektroskopie

Die Schlüsselbruchstücke in den Massenspektren der Nitrone treten übereinstimmend für alle vier homologen Nitrone 31 a-d auf, jedoch in unterschiedlicher Intensität.

Die Fragmentierungsreaktion soll am Beispiel von 31c gedeutet werden.

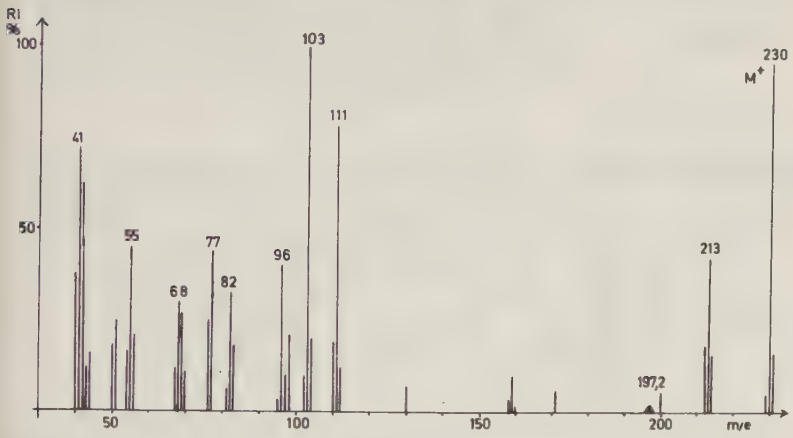


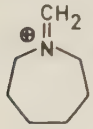
Abb. 11

Massenspektrum des Nitrons 31c

Aus dem Molekülion M^+ 230 wird ein Hydroxylradikal unter Bildung des Ions m/e 213 abgespalten, was durch das Auftreten eines metastabilen Peaks bei 197,2 bestätigt wird. Dies deckt sich mit dem Verhalten von in 2-Stellung substituierter Pyridin-N-Oxide, die durch einen ortho-Effekt gleichfalls bevorzugt M-17 Ionen bilden [57], gegenüber unsubstituierten, aromatischen N-Oxiden, die vornehmlich Sauerstoff (M-16) eliminieren [58]. Die Intensität des Molekülpeaks entspricht den allgemein bei Nitronen gefundenen Werten [57)58)59)].

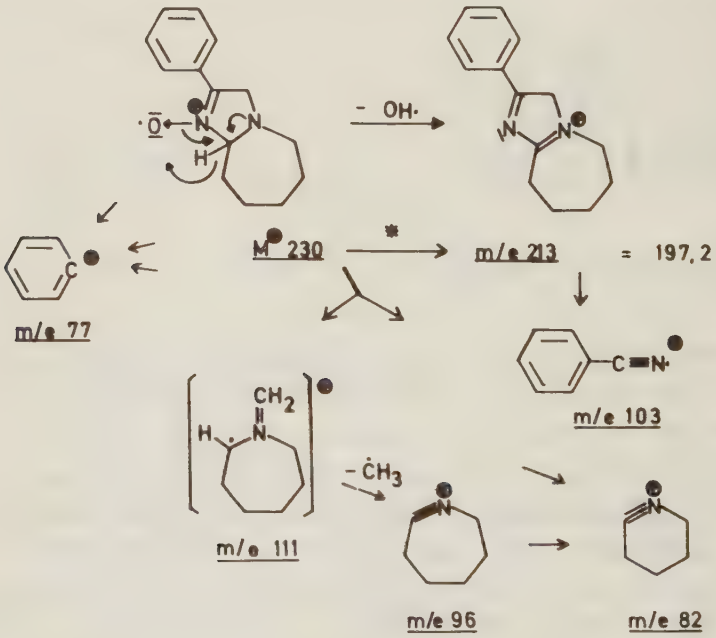
57) R. GRIGG und B. G. ODELL, J. chem. Soc. (B) London, 218 (1966)
58) T. A. BRYCE und J. R. MAXWELL, Chem. Commun. 206 (1965)
59) B. S. LARSON, G.O. Schroll, S. O. LAWESSON, J. H. BOWIE und R. G. COOKS, Tetrahedron 24, 5193 (1968)

Nach Abspaltung von Sauerstoff (M-16) und Benzonitril m/e 103 als Basispeak kommt es zur Bildung des Ions m/e 111. Die Beständigkeit des Heteroringes wird belegt durch Massenspektren von N-Alkyl-hexamethyleniminen [60], bei denen als Basispeak das Ion m/e 112 auftritt. Der Zerfall des Ions m/e 111 folgt nach Abspaltung eines Methylradikals offensichtlich dem der aliphatischer Nitrile [61)62)], bei denen die Ionen m/e 96, 82, 68, 55 und 41 in intensiven Peaks auftreten.



m/e 112

Schema der massenspektroskopischen Fragmentierung des Nitrons 31c:



60) J. H. BEYNON, Mass. Spectrometry and its Application to org. Chem. Elsevier, Amsterdam 1960, S. 393

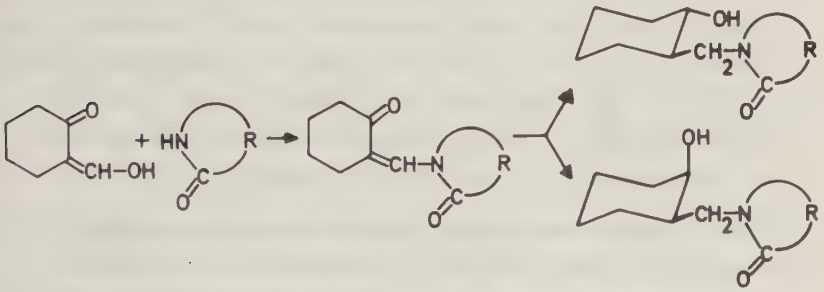
61) F. W. Mc.LAFFERTY, Anal. Chem. 34, 26 (1962)

62) G. SPITELLER, Massenspektrometrische Strukturanalyse org. Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. S.141, (1966)

ZUSAMMENFASSUNG

A) Zum Konstitutionsbeweis für Dehydrierungsprodukte wurden folgende Substanzklassen synthetisiert:

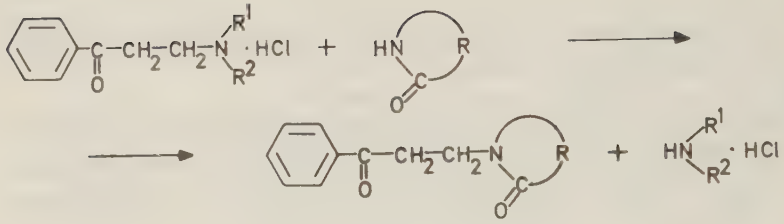
1) Die cis-trans-isomeren [(Cyclohexanol)-methyl]-Lactame wurden aus Formylcyclohexanon über die Enamide dargestellt und durch Gegenstromverteilung in die Stereoisomere getrennt. Die Zuordnung konnte durch NMR- und IR-Spektren getroffen werden.



2) Die Darstellung von 1-(Amino-alkyl)-Lactamen wurde im allgemeinen über die entsprechenden Ketolactame geführt.

a) Die 1-(Phenacyl)-Lactame konnten durch Umsatz von ω-Halogenacetophenonen und Lactamen nicht gewonnen werden, wohl aber durch Oxydation der entsprechenden Hydroxylactame, die aus Styroloxid und den Lactamen zugänglich sind.

b) Ketolactame vom Propiophenon-Typ wurden entweder durch Hydrierung von 1-(Benzoyl-vinyl)-Lactamen oder durch Anlagerung der Lactame an Phenylvinylketon erhalten. Die Bedingungen der Addition von N-Acylamino-Verbindungen an Phenylvinylketon wurden untersucht und dabei festgestellt, daß sich die Reaktion - entgegen der üblichen Basenkatalyse - nur in Gegenwart von Mineralsäuren optimal führen läßt. Eine neue Methode zur indirekten Amidomethylierung von Acetophenon wurde durch die Umsetzung von Lactamen mit dem Salz der leicht zugänglichen Mannichbase gefunden, wobei ein Amin-Amid-Austausch eintritt.



c) Die Überführung der Ketolactame in die entsprechenden primären Amino-Lactame gelang in jedem Fall durch die schonende Hydrierung ihrer Oxime. Bei der reduktiven Aminierung mit Ammoniak oder Methylamin zeigten die Ketolactame in Abhängigkeit von der Größe des Lactamringes ein unterschiedliches Verhalten.

d) Durch Dehydratisierung der synthetisierten 1-(Amino-alkyl)-Lactame entstanden phenylsubstituierte Imidazolin- und Tetrahydropyrimidin-derivate; dabei cyclisierten Morpholonabkömmlinge besonders leicht. Gleichzeitig wurden die einander entsprechenden offenen und cyclisierten Substanzen charakterisiert, wobei im NMR-Spektrum das Proton am asymmetrischen C-Atom eine signifikante Tieffeldverschiebung bei den cyclisierten Produkten gegenüber der offenen Form aufwies.

Sämtliche dargestellten Lactame und Amidine zeigten Übereinstimmung mit den Dehydrierungsprodukten aus der Quecksilber(II)-ÄDTA-Umsetzung, sodaß deren Konstitution nunmehr gesichert ist.

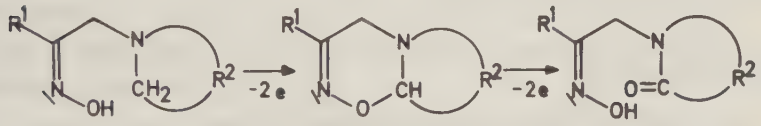
B) Zur Ermittlung der Anwendungsbreite der Quecksilber(II)-ÄDTA-Methode wurden Untersuchungen an weiteren Modellsubstanzen durchgeführt:

1) Morpholin als Aminkomponente bei tert. Aminoalkoholen läßt prinzipiell eine Lactambildung zu, wie an N-(γ-Hydroxyalkyl)-morpholinen gezeigt

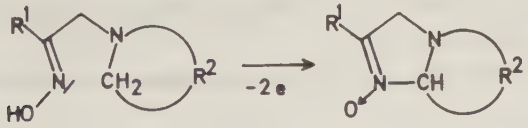
wurde, wogegen N-(ß-Hydroxyalkyl)-derivate offensichtlich vorher Hydraminspaltung erleiden.

2) Die Dehydrierung von reinen isomeren Aminoacetophenonoximen lieferte folgende Ergebnisse:

a) Von den syn-Aminoacetophenonoximen ergaben das Piperidin- und Hexamethylenimin-Derivat jeweils ein einheitliches syn-Oxim-Lactam, während beim Pyrrolidin- und Morpholin-Abkömmling die Reaktion auf der Stufe bicyclischer Dihydrooxadiazine stehen blieb.



b) Aus der Dehydrierung von anti-Aminoacetophenonoximen resultierten überraschenderweise Nitron-Derivate. Die Konstitution dieses Verbindungstypes wurde neben der Elementaranalyse durch UV-, IR-, NMR- und Massenspektren gesichert.



Die Ergebnisse der Dehydrierungsreaktionen bestätigen an allen gewählten Modellen den bisher angenommenen Mechanismus.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop und im Linström-Block ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Siedepunkte:

Die Siedepunkte wurden durch Kugelrohrdest. [63] ermittelt und sind Luftbadtemperaturen.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und im Pharmazeutischen Institut, Tübingen mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R", Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman durchgeführt.

IR-Spektren:

Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgten im Beckmann-Infrarot-Spektrophotometer Modell IR-8.
Öle wurden in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, feste Substanzen als KBr-Preßlinge gemessen.

NMR-Spektren:

Die Messungen wurden i. d. R. mit einem Varian A 60 A-Gerät in Deuterochloroform durchgeführt. Als innerer Standard diente TMS. Einige Spektren wurden mit einem Varian HA-100-Gerät vermessen.

UV-Spektren:

Die Messungen erfolgten mit dem Beckmann DB Spektralphotometer in 10 mm Quarzküvetten. Als Lösungsmittel wurde acetonfreies Methanol verwendet.

63) K. RONCO, B. PRIJS u. R. ERLENMEYER, Helv. chim. Acta 39, 2094 (195

Massenspektren:

Die Aufnahme erfolgte in einem Massenspektrometer der Firma AEI, Typ MS 9.

Dünnschichtchromatographie:

Die DC-Analysen wurden mit der Desaga-Grundausrüstung auf Trägerplatten der Größe 20 x 20 und 20 x 10 cm durchgeführt. Sorptionsmittel: Kieselgel HF_{254} (Merck). Aktivierung der beschichteten Platten 1 Std. bei 110°. Laufstrecke 10 - 15 cm, Detektion: Dragendorffs-Reagens, UV-Löschung.
Verwendet wurden die Fließmittel I bis V, die angegebenen Verhältnisse sind Volumenverhältnisse.

I	: Petroläther (50-70°): Aceton: Chloroform:	1+1+1
II	: Benzol: Aceton	8+2
III	: Chloroform: Äthanol: Ammoniak (25proz.) (Kammersättigung mit fließmittelgetränktem Filtrierpapier)	40+60+2
IV	: Cyclohexan: Aceton	90+10
V	: Petroläther (50-70°): Aceton	7+3

A I

1. Darstellung der Enlactame 1 a-c

a) 1-[(2'-Oxo-cyclohexyliden)-methyl]-pyrrolidon(2) (1a)

12,6 g Hydroxymethylencyclohexanon [64] und 8,5 g (je 0,1 Mol) Pyrrolidon wurden mit 50 ml Toluol versetzt und 100 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Es wurde 12 Std. am Wasserabscheider erhitzt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Auf Zusatz von 99proz. Äthanol kristallisierten gelbe Nadeln aus.

Ausbeute: 12,4 g (64% d. Th.)

Destillation im Kugelrohr (0,5 Torr/180-190°) ergab farblose Krusten, die sich nach Tagen gelblich verfärbten. Umkristallisation aus 99proz. Äthanol, Schmp.: 92-93°; Rf: 0,75 (einheitlich, Fließm. I)

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193,2) Ber.: C 68,37 H 7,77 N 7,25
Gef.: C 68,18 H 7,77 N 7,03

Mol.-Gew.: 193 (massenspektrometrisch)

IR-Spektrum (KBr): 1565 cm^{-1} (C=C), 1670 cm^{-1} (CO-Lactam), 1715 cm^{-1} (CO-Keton)

b) 1-[(2'-Oxo-cyclohexyliden)-methyl]-piperidon(2) (1b)

Je 0,1 Mol Hydroxymethylencyclohexanon und Piperidon (10,0 g) wurden analog a) behandelt. Der Rückstand wurde im Kugelrohr fraktioniert (1 Torr).

1. Fraktion etwa 70-160°: 3,1 g Cyclohexanon, Piperidon und Hydroxymethylencyclohexanon

2. Fraktion 160-185°: 15,0 g gelbes bis hellbraunes Öl

Aus Fraktion 2 wurde auf Zusatz von wenig Äther bei -8° das Enlactam ausgefroren.

Ausbeute: 8,3 g (41% d. Th.) (Fraktion 2)

Kugelrohrdestillation (0,3 Torr/ 175-185°) ergab farblose Kristalldrusen. Schmp.: 59° (Äther); Rf: 0,67 (einheitlich, Fließm. I)

$C_{12}H_{19}NO_2$ (207,3) Ber.: C 69,54 H 8,27 N 6,72
Gef.: C 69,35 H 8,34 N 6,68

64) K. v. AUWERS, W. BUSCHMANN u. R. HEIDENREICH, Liebigs. Ann. Chem. 435, 296 (1924)

Mol.-Gew.: 207 (massenspektrometrisch)
IR-Spektrum (KBr): 1587 cm^{-1} (C=C), 1649 cm^{-1} (CO-Lactam), 1680 cm^{-1} (CO-Keton)

c) 1-[(2'-Oxo-cyclohexyliden)-methyl]-ε-caprolactam (1c)

12,6 g Hydroxymethylencyclohexanon und 11,3 g Caprolactam wurden wie bei a) umgesetzt. Die Fraktionierung des Rückstandes ergab (1 Torr):

1. Fraktion etwa 70-165°: 3,4 g hauptsächlich Caprolactam
2. Fraktion 165-190°: 15,9 g gelbes Öl

Fraktion 2 wurde mit wenig Äther versetzt und bei -8° zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 10,6 g (48% d.Th.)

Kugelrohrdestillation (0,4 Torr/ 175-190°) lieferte farblose Kristallschuppen. Schmp.: 67° (Äther); Rf: 0,83 (einheitlich, Fließm. I)

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221,3) Ber.: C 70,55 H 8,65 N 6,33
Gef.: C 70,47 H 8,71 N 6,37

Mol.-Gew.: 221 (massenspektrometrisch)
IR-Spektrum (KBr): 1578 cm^{-1} (C=C), 1670 cm^{-1} (CO-Lactam), 1677 cm^{-1} (CO-Keton)

2. Hydrierung der Enlactame 1 a-c
Cyclohexanon-methyl-lactame 2 a-c

0,03 Mol Enlactam wurden in 150 ml 65proz. Äthanol gelöst und nach Zusatz von 1,0 g $Pd/CaCO_3$ [65] bei Normaldruck hydriert. Nach 2,5 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und aus Äther umkristallisiert.

---

65) M. BUSCH u. H. STÖVE, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1064(1916)

a) 1-[(2'-Oxo-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidon(2) (2a)

Voluminöses Kristallisat, Ausbeute: 98% d. Th.
Rf: 0,65 (Fließm. I), Schmp.: 49-51° (Äther)
$C_{11}H_{17}NO_2$ (195,2) Ber.: C 67,66 H 8,78 N 7,17
Gef.: C 67,24 H 8,88 N 7,04
IR-Spektrum (KBr): 1670 cm^{-1} (CO-Lactam), 1697 cm^{-1} (CO-Keton)

b) 1-[(2'-Oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidon(2) (2b)

Farblose Drusen, Ausbeute: 97% d. Th.
Rf: 0,61 (Fließm. I), Schmp.: 73° (Äther) (Lit.[66]: 75°)
IR-Spektrum (KBr): 1625 cm^{-1} (CO-Lactam), 1705 cm^{-1} (CO-Keton)

c) 1-[(2'-Oxo-cyclohexyl)-methyl]-ε-caprolactam (2c)

Farblose Drusen, Ausbeute: 98% d. Th.
Rf: 0,78 (Fließm. I), Schmp.: 72° (Äther)
$C_{13}H_{21}NO_2$ (223,3) Ber.: C 69,92 H 9,48 N 6,27
Gef.: C 69,74 H 9,30 N 6,55
IR-Spektrum (KBr): 1632 cm^{-1} (CO-Lactam), 1700 cm^{-1} (CO-Keton)

3. Borhydrid-Reduktion der Ketolactame

0,02 Mol Ketolactam wurden in 50 ml 65proz. Äthanol gelöst und unter kräftigem Rühren 1,4 g Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zugegeben. Der Ansatz blieb 12 Std. stehen und wurde anschließend 1 Std. bei 70° erwärmt. Mit 2 n-HCl wurde angesäuert und eine weitere Std. bei 70° belassen. Nach dem Abkühlen wurde mit verd. Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft.

---

66) C. MANNICH und P. HÖNIG, Arch. Pharmaz. 265, 598 (1927)

a) 1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidon(2)-Isomerengemisch (3a)

farbloses viskoses Öl, kristallisierte nach Wochen zu einem Brei durch. Ausbeute: 97,5% d. Th.; Rf: 0,63 und 0,49 (Fließm. I) Sdp. $_{0,3}$:165-175°

b) 1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidon(2)-Isomerengemisch (3b)

farbloses, zähflüssiges Öl, kristallisierte nach Wochen zu einem Brei durch. Rf: 0,61 und 0,44 (Fließm. I); Sdp. $_{0,3}$:162-172°

c) 1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-ε-caprolactam-Isomerengemisch (3c)

äußerst zähes Öl, kristallisierte nach Wochen.
Rf: 0,73 und 0,59 (Fließm. I); Sdp. $_{0,3}$:160-170°; Schmp.: 62-65°

A II

1. Säulenchromatographische Trennung der Isomere 3a

Trennsäule: Länge 30 cm, Durchmesser: 2 cm
Sorbens: Kieselgel für die Säulenchromatographie 0,05-0,2 mm (Merck)
Elution: Fließmittel I

Das Sorbens wurde mit Hilfe von Chloroform blasenfrei in die Säule eingeschlämmt. Nach dem Aufgeben von 2,0 g Isomerengemisch 3a wurde mit 1ml/Min. eluiert, die Fraktionen (10ml) dc untersucht, entsprechende vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

Fraktion 1-10: leer
Fraktion 11-14: cis Rohausbeute 550 mg
Fraktion 15-25: Gemisch Rohausbeute 700 mg
Fraktion 26-42: trans Rohausbeute 660 mg

Nach Kugelrohrdestillation i. Vak. (1 Torr) wurde die cis-Fraktion aus Äther umkristallisiert und rein erhalten. farblose Nadeln, Schmp.: 70-71°, Rf: 0,63 (Fließm. I)

cis-1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidon(2) (cis 3a)

$C_{11}H_{19}NO_2$ (197,3) Ber.: C 66,97 H 9,71 N 7,10
Gef.: C 66,77 H 9,57 N 7,20

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 977 cm^{-1} (-C-O-, axial), 1662 cm^{-1} (CO-Lactam), 3400 cm^{-1} (-OH assoz.)

Die ölige trans Fraktion konnte trotz wiederholter Destillation i. Vak. nicht verbrennungsrein erhalten werden. Daher wurde das Gemisch durch Gegenstromverteilung getrennt.

2. Craig-Verteilungen

Die Craig-Verteilungen wurden in einer Handapparatur nach Hecker [11], die mit 28 Elementen ausgerüstet war, durchgeführt.
350 ml Unterphase aus Methanol/Wasser wurden mit 800 ml Oberphase aus Essigester/Petroläther (50-70°) geschüttelt um gegenseitige Sättigung zu erreichen. Anschließend wurde in jedes Element der Apparatur 10 ml Unterphase gegeben. In das Element 1 wurde sodann das zu verteilende Gemisch in 10 ml Essigester gelöst sowie 10 ml Petroläther zugegeben. In das Element 3 gab man 20 ml Unterphase und in das Element 4 20 ml Oberphase. Diese liefen dann vorneweg und benetzten die Überlaufgefäße, wodurch ein allmähliches Abnehmen des Volumens der Phasen eingeschränkt war.
Anschließend wurde die Apparatur eine Min. lang hin und hergeschüttelt, die Oberphase in das nächste Element transportiert, in das erste wieder 20 ml Oberphase gegeben und der Vorgang so oft wiederholt bis sich in jedem Element Oberphase befand. Dann wurde die Oberphase eines jeden Elementes in je einem Gläschen aufgefangen und vorsichtig durch Einblasen von warmer Luft abgedunstet, sowie der Rückstand gewogen. Die Auswaagen wurden graphisch aufgetragen. (vgl. allgemeiner Teil) Schon das DC zeigte, daß ein Trenneffekt auftrat. Die in Frage kommenden Unterphasen wurden vereinigt, mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert und nach Trocknung über Natriumsulfat vom Lösungsmittel i. Vak. befreit und ausgewogen.

a) Craig-Verteilung des Gemisches 3a

Oberphase: Essigester/Petroläther (50-70°) 10+10/20 ml
Unterphase: Methanol/Wasser 2+ 8/10 ml
Eingesetzte Menge Gemisch: 2,01 g
Aus den Elementen 13-22 wurden 225 mg (nach Destillation 197 mg) cis-Isomer (=cis 3a) vom Sdp.$_1$ 135-145° isoliert.
Aus den Elementen 2-5 295 mg (nach Destillation 270 mg).

trans 1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidon(2) (trans 3a)

vom Sdp.$_1$ 160-165° als farbloses, zähflüssiges Öl isoliert.
Rf: 0,49 (Fließm. I)
$C_{11}H_{19}NO_2$ (197,3) Ber.: C 66,97 H 9,71 N 7,10
Gef.: C 66,51 H 9,30 N 7,58
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1053 cm^{-1} (C-O-, äquatorial), 1661 cm^{-1} (CO-Lactam), 3390 cm^{-1} (-OH, assoz.)

3-Nitrophthalat des trans 3a

100 mg trans 3a und 105 mg 3-Nitrophthalsäureanhydrid in 3 ml Toluol wurden in einem Kölbchen mit Steigrohr 1 Std. bei schwachem Sieden gehalten. Anschließend wurde das Toluol i. Vak. abdestilliert und das Reaktionsprodukt mit kochendem Wasser extrahiert. Der Rückstand wurde in siedendem Äthanol gelöst und durch Zugabe von Wasser bis zur schwachen Trübung zum Auskristallisieren gebracht.
blaß-gelbe, kleine Nadeln Schmp.: 220-221°
$C_{19}H_{22}N_2O_7$ (390,4) Ber.: C 58,45 H 5,68 N 7,18
Gef.: C 58,74 H 5,87 N 6,91

b) Acetylierung von 3a
cis-1-[(2'-Acetoxy-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidon(2)
200 mg cis 3a wurden in 2ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin 30 Min. rückfließend erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser geschüttelt.

Die org. Phase wurde getrocknet, eingeengt und destilliert (0,3 Torr/ 150-160°). Aus Äther kristallisierten farblose, glasige Quader.
Schmp.: 42-44°
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1670 cm^{-1} (CO-Lactam, breit), 1725 cm^{-1} (CO-Acetyl.)

trans-1-[(2'-Acetoxy-cyclohexyl)-methyl]-pyrrolidon(2)

160 mg trans 3a wurden, wie oben beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Farbloses, viskoses Öl, das im Kugelrohr (0,3 Torr/Luftbad 148-154°) übergeht.
IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1670 cm^{-1} (CO-Lactam), 1725 cm^{-1} (CO-Acetyl)

c) Craig-Verteilung des Gemisches 3b

Oberphase: Essigester/Petroläther (50-70°)	8+12/20 ml
Unterphase: Methanol/Wasser	2+ 8/10 ml

Eingesetzte Menge: 1,79 g, Verteilung über 28 Stufen.
Aus den Elementen 18-23 wurden 280 mg (nach Destillation 219 mg) cis-Isomer vom $Sdp._1$ 140-165° isoliert.
Aus den Elementen 1-8 wurden 710 mg (nach Destillation 555 mg) trans-Isomer vom $Sdp._1$ 145-170° isoliert.

Nitrophthalat aus cis-1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidon(2)

Aus 200 mg cis-Lactam und 220 mg 3-Nitrophthalsäureanhydrid in Toluol. Schmp.: 117-118° (aus Äthanol/Wasser) (Lit.[2] Schmp.: 120-121
$C_{20}H_{24}N_2O_7$ (404,4) Ber.: C 59,40 H 5,98 N 6,93
Gef.: C 59,72 H 6,06 N 6,74
IR-Spektrum: deckungsgleich mit dem Literaturprodukt [2]

trans-1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidon(2) (trans 3b)

Schmp.: 77° (Lit. Schmp.[2]: 78-79°)
IR-Spektrum: deckungsgleich mit dem Literaturprodukt [2]

d) Craig-Verteilung des Gemisches 3c

Oberphase: Essigester/Petroläther (50-70°) 3+17/20 ml
Unterphase: Methanol/Wasser 2+ 8/10 ml
Eingesetzte Menge :1,23 g, Verteilung über 28 Stufen.
Aus den Elementen 1-8 wurden 620 mg (nach Destillation 380 mg) trans-Isomer vom Sdp.$_1$ 155-178° isoliert.
Aus den Elementen 17-24 wurden 390 mg (nach Destillation 225 mg) cis-Isomer vom Sdp.$_1$ 152-170° isoliert.

cis-1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl] -ε-caprolactam (cis 3c)

Schmp.: 83-84° (Äther), farblose Nadeln
Rf: 0,73 (Fließm. I)
$C_{13}H_{23}NO_2$ (225,3) Ber.: C 69,29 H 10,29 N 6,22
Gef.: C 69,21 H 10,15 N 6,06
IR-Spektrum (KBr): 977 cm^{-1} (C-O, axial), 1614 cm^{-1} (CO-Lactam)

trans-1-[(2'-Hydroxy-cyclohexyl)-methyl]-ε-caprolactam (trans 3c)

Schmp.: 77° (Äther), farblose Kristalle
Rf: 0,59 (Fließm. I)
$C_{13}H_{23}NO_2$ (225,3) Ber.: C 69,29 H 10,29 N 6,22
Gef.: C 69,24 H 10,26 N 6,40
IR-Spektrum (KBr): 1057 cm^{-1} (C-O-äquatorial), 1630 cm^{-1} (CO-Lactam)

B I

1-(Phenacyl)-Lactame

1. Chromsäureoxydation von 1-[(2'-Hydroxy-2'-phenyl)-äthyl]-Lactamen. 4 a-d

a) 1-(Phenacyl)-pyrrolidon(2) (5a)

Darstellung von 1-[(2'-Hydroxy-2'-phenyl)-äthyl]-pyrrolidon (2) durch Amidolyse von Styroloxid nach [22].
Ausbeute: 43% d. Th.
Schmp. 117° (Lit. [22]: 117-118°)

Zu 20,5 g (0,1 Mol) Hydroxy-Lactam in 100 ml Essigsäure wurde unter Kühlen und magn. Rühren eine Lösung von 15,0 g Chromsäureanhydrid in 100 ml Essigsäure (unter Zusatz von wenig Wasser bis zur Lösung) getropft. Es wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann der Chromsäureüberschuß mit Natriumhydrogensulfitlösung zersetzt und nach Zusatz von 100 ml gesättigter Seignettesalzlösung unter Kühlung alkalisiert. Man extrahierte mit Dichlormethan, trocknete über Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Der Rückstand wurde mit wenig Äther zur Krist. gebracht und aus Dichlormethan/Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 14,7 g (72,3% d. Th.) farblose, glasige Würfel

Schmp.: 78-79° (Dichlormethan/Äther), Rf: 0,52 (Fließm. II)

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,2) Ber.: C 70,91 H 6,45 N 6,89

Gef.: C 70,78 H 6,56 N 6,65

IR-Spektrum (KBr): 1677 cm^{-1} (breit, Co-Lactam, CO-Keton)

Oxim:

Aus 10,15 g (0,05 Mol) 5a und 10,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in absol. Äthanol/Pyridin unter Rückfluß.

Ausbeute: 9,5 g (87% d. Th.)

Rf: 0,57 (Fließm. I, Detektion: UV-Löschung, schwach mit Dragendorffs Reagens)

Schmp.: 174° (Ligroin)

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,3) Ber.: N 12,84

Gef.: N 12,62

IR-Spektrum (KBr): 1625 cm^{-1} (CO-Lactam, breit)

b) 1-(Phenacyl)-piperidon(2) (5b)

Darstellung von 1-[(2'-Hydroxy-2'-phenyl)-äthyl]-piperidon(2) nach [67] durch Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1Phenyl-2-piperidino-1-äthanol.

Ausbeute: 74% d. Th.

Schmp.: 111-112°, (Lit.[67]: 112-113°)

---

67) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 297, 474 (1964)

3,26 g (0,015 Mol) Hydroxy-Lactam wurden in 15 ml Essigsäure mit einer Lösung von 2,5 g Chromsäureanhydrid in 15 ml Essigsäure und Zusatz von wenig Wasser bis zur Lösung tropfenweise unter magn. Rühren versetzt und wie a) aufgearbeitet.

Ausbeute: 2,3 g (70,3% d. Th.), Rf: 0,59 (Fließm. II)

Schmp. 54-55° (Ligroin) farblose Schuppen

$C_{13}H_{15}NO_2$ (217,3) Ber.: C 71,86 H 6,96 N 6,45

Gef.: C 71,66 H 6,95 N 6,31

IR-Spektrum (KBr): 1694 cm^{-1} (CO-Keton), 1642 cm^{-1} (CO-Lactam)

Oxim:

Aus 2,17 g (0,01 Mol) 5b und 3,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in absol. Äthanol/Pyridin.

Ausbeute: 1,6 g (69% d. Th.), Rf: 0,61 (Fließm. I)

Schmp.: 119-120° (Äthanol), bei 98° Sintern und Umwandlung der Würfel in feine Nadeln.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,2) Ber.: N 12,06

Gef.: N 11,83

IR-Spektrum (KBr): 1605 cm^{-1} (CO-Lactam)

c) 1-(Phenacyl)-ε-caprolactam (5c)

Darstellung von 1[(2'-Hydroxy-2'-phenyl)-äthyl]-ε-caprolactam durch Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Phenyl-2-hexamethylenimino-1-äthanol nach [1].

Ausbeute: 65%, Schmp.: 88-89°

3,5 g (0,015 Mol) Hydroxy-Lactam wurden analog zu b) oxydiert und aufgearbeitet.

Ausbeute: 2,36 g (68% d. Th.) Rf: 0,64 (Fließm. II)

Schmp.: 55-57° (Ligroin) farblose Schuppen

$C_{14}H_{17}NO_2$ (231,3) Ber.: C 72,70 H 7,41 N 6,06

Gef.: C 72,93 H 7,45 N 5,79

IR-Spektrum (KBr): 1704 cm^{-1} (CO-Keton), 1632 cm^{-1} (CO-Lactam)

Oxim:

Aus 2,31 g (0,01 Mol) 5c und 3,o g Hydroxylaminhydrochlorid in absol. Äthanol/Pyridin.

Ausbeute: 1,8 g (78% d. Th.) Rf: 0,70 (Fließm. I)

Schmp.: 129-130° (absol. Äthanol)

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3) Ber.: N 11,37

Gef.: N 11,08

IR-Spektrum (KBr): 1610 cm^{-1} (CO-Lactam)

d) 4-(Phenacyl)-morpholon (3) (5d)

Darstellung von 4 [(2'-Hydroxy-2'-phenyl)-äthyl]-morpholon(3) analog zu [22] durch Amidolyse von Styroloxid.

Ausbeute: 57,5% (durch Kristallisation, ohne Destillation)

Schmp.: 144 -145° (Äthanol) (Lit.: [1] 144,5-145°)

22,1 g (0,1 Mol) Hydroxy-Lactam wurden nach a) oxydiert und aufgearbeitet.

Ausbeute: 13,2 g (60,4% d. Th.) Rf.: 0,57 (Fließm. II)

Schmp.: 111,5-112° (Aceton) klare, große Würfel

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,2) Ber.: C 65,74 H 5,98 N 6,39

Gef.: C 65,54 H 6,00 N 6,55

IR-Spektrum (KBr): 1698 cm^{-1} (CO-Keton), 1650 cm^{-1} (CO-Lactam)

Oxim:

Aus 6,0 g 5d und 6,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in absol. Äthanol/Pyridin unter Rückfluß.

Ausbeute: 5,76 g (90% d. Th.)

Rf: 0,63 (Fließm. I, Det.: UV-Löschung, schwach mit Dragendorffs-Reagens)

Schmp.: 134-135° (Äthanol)

$C_{12}H_{14}N_2O_3$ (234,2) Ber.: N 11,96

Gef.: N 12,25

IR-Spektrum (KBr): 1615 cm^{-1} (CO-Lactam)

2. Darstellung von 1-(Phenacyl)-pyridon(2) (5e)

Je 0,1 Mol Phenacylchlorid und Pyridon(2) wurden in 100 ml Xylol unter N_2 10 Std. lebhaft rückfließend erhitzt, wobei Chlorwasserstoff entwich. Die über Nacht ausgeschiedenen Kristallnadeln wurden abgesaugt und mit Äthanol und Äther nachgewaschen. (15,0 g). Aus der eingeengten Mutterlauge ließen sich durch Zusatz von Äther weitere 3,6 g isolieren. Umkristallisation aus Äthanol ergab farblose, gut kristallisierende, lange Nadeln vom Schmp. 155° (Lit.: [19] 154-155°).
Ausbeute: 18,6 g (87% d. Th.) Rf.: 0,47 (Fließm. II)
IR-Spektrum (KBr): 1698 cm^{-1} (CO-Keton), 1665 cm^{-1} (CO-Lactam), 1588 cm^{-1} 1537 cm^{-1} (C=C)

Oxim:

Aus 4,3 g (0,02 Mol) 5e und 4,5 g Hydroxylaminhydrochlorid rückfließend in absol. Äthanol/Pyridin.
Ausbeute: quantitativ, Rf.: 0,67 (Fließm. I)
Schmp.: 176-177° (Äthanol, Sintern ab 170°), farblose Nädelchen
IR-Spektrum (KBr): 1650 cm^{-1} (CO-Lactam), 1540-1570 cm^{-1} (C=C, breit)

Hydrierung von 5e : 1-(Phenacyl)-piperidon(2) (5b)

4,25 g (0,02 Mol) 5e wurden unter gelindem Erwärmen in 100 ml Äthanol gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 1,0 g 5proz. Rhodiumkohle hydriert. Nach 2 Std. war das 1,1fache der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Hydrierung wurde abgebrochen und nach Abfiltrieren des Katalysators i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Äther bei -10° zur Kristallisation gebracht und wiederholt aus Äther umkristallisiert.
Ausbeute: 2,52 g (58% d. Th.), Schmp.: 54-55°
IR-Spektrum: identisch mit 5b

Hydrierung von 5e: Isolierung als Oxim von 5b

Es wurde wie oben hydriert, das Filtrat dann auf 40 ml eingeengt und

mit 4,0 g Hydroxylaminhydrochlorid und 10 ml Pyridin 2 Std. rückfließend erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. eingeengt und mit 20 ml Wasser zur Kristallisation gebracht. Aus Äthanol wurde umkristallisiert.

Ausbeute: 4,64 g (84% d. Th.), Schmp.: 119-120° (Äthanol)

IR-Spektrum: identisch mit Oxim von 5b

3. Versuche zur Phenacylierung sek. Lactame

a) Reaktion mit Phenacylhalogenid

Jeweils 0,01 Mol Pyrrolidon(2) bzw. ε-Caprolactam und Phenacylchlorid wurden in 20 ml Xylol unter N_2 rückfließend erhitzt. Entweichen von Chlorwasserstoff war nicht zu beobachten. Nach 10 Std. konnte im braun gefärbten Reaktionsansatz dc kein Phenacylpyrrolidon 5a bzw. ε-caprolactam 5c nachgewiesen werden.

Austausch von Xylol gegen Dimethylsulfoxid oder Schmelzen der sek. Lactame A, C mit Phenacylchlorid bei 140-150° ergab ebenfalls kein Phenacyl-Lactam 5a, 5c.

b) Umsetzung der Lactamalkalisalze mit Phenacylhalogenid

Natriumsalze der Lactame

2,3 g carbonatfreies Natrium wurden in 100 ml absol. Äthanol gelöst und nach Erkalten mit einer Lösung von 0,1 Mol. Lactam A-C in 10 ml absol. Äthanol versetzt. Nach Entfernen des Alkohols i. Vak. wurde in absol. Äther suspendiert und abgesaugt. Die Ausbeute war nahezu quantitativ.

In Analogie zu Sheehan und Bolhofer [18] wurde 0,01 Mol Lactam-Natriumsalz durch magn. Rühren in 10 ml Dimethylformamid suspendiert. Unter Eiskühlung gab man 0,01 Mol Phenacylbromid in 5 ml Dimethylformamid hinzu, worauf sofort Auflösung und orange-braune Färbung eintrat. Es wurde 2 Std. rückfließend erhitzt, nach Abkühlen mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die organ. Phase

wurde mit Wasser gegengeschüttelt, getrocknet und i. Vak. verdampft. Es blieb ein rotbraunes Öl, das nach dem DC kein Lactam vom Typ 5 enthielt.

Variation des Lösungsmittels durch Toluol, absol. Äthanol, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril blieben ebenso erfolglos.

c) Umsetzung in Gegenwart von Diisopropyläthylamin [21)]

Je 0,01 Mol Pyrrolidon(2), Phenacylchlorid und Diisopropyläthylamin wurden in 20 ml Toluol rückfließend erhitzt und nach 5 Std. aufgearbeitet. Die Neutralphase ergab unverändertes Phenacylchlorid.

d) Reaktion von Pyrrolidon-Natrium mit Phenacylchlorid-Ketal

Phenacylchlorid-Äthylenglykolketal

15,4 g (0,01 Mol) Phenacylchlorid und 7,0 g (0,113 Mol) Äthylenglykol wurden nach Zusatz von 100 mg p-Toluolsulfonsäure 6 Std. in 50 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 1proz. Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und soweit i. Vak. eingeengt bis Kristallisation erfolgte. Umkristallisation aus Ligroin bis zum konstanten Schmp. von 40-42°.

Ausbeute: 18,1 g (91% d. Th.)

$C_{10}H_{11}O_2Cl$ (198,7) Ber.: C 60,50 H 5,57 Cl 17,87
Gef.: C 60,72 H 5,33 Cl 18,23

IR-Spektrum (CCl_4): 1020 cm^{-1}, 1045 cm^{-1} (Dioxolangruppe)

Zur Suspension von 0,02 Mol Pyrrolidon-Natrium in 30 ml trockenem Xylol wurden 0,02 Mol Ketal in 2 ml Xylol gegeben und 12 Std. rückfließend erhitzt. Nach Auswaschen mit Wasser ergab die Aufarbeitung der org. Phase das Ketal quantitativ zurück.
Austausch des Solvens durch n-Butanol war ebenso erfolglos.

B II

1. Chromsäureoxydation von 1-(γ-Hydroxyalkyl)-Lactamen

a) 1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-pyrrolidon(2) (7a)

1,0 g Hydroxyalkyllactam 6a, dargestellt nach [1], wurden in 10 ml Essigsäure gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 1,5 g Chromsäureanhydrid in 10 ml Essigsäure und 2 ml Wasser versetzt. Man ließ 2 Std. unter wiederholtem Umschütteln stehen, verdünnte mit 200 ml Wasser und zerstörte den Chromsäureüberschuß mit Natriumhydrogensulfitlösung. Nach dem Alkalisieren wurde mit Dichlormethan extrahiert, die org. Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte spontan und wurde aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 650 mg (65% d. Th.), Rf: 0,18 und 0,55 (Fließm. II bzw. I),
Schmp. :104-105° (Aceton), Sdp.$_1$: 190-200°,

$C_{13}H_{15}NO_2$ (217,3) Ber.: C 71,86 H 6,96 N 6,45
Gef.: C 71,71 H 7,14 N 6,27

IR-Spektrum (KBr): 1675 cm^{-1} (breit, CO-Lactam, CO-Keton)

b) 1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-piperidon(2) (7b)

2,0 g Hydroxyalkyllactam 6b, dargestellt nach [68], wurden wie bei a) oxydiert. Der Rückstand ergab aus Äthanol/Äther farblose Nadeln.

Ausbeute: 1,5 g (75% d. Th.), Rf: 0,24 und 0,59 (Fließm. II bzw. I),
Schmp.: 121° (Äthanol/Äther), Sdp.$_1$: 200-208°,

$C_{14}H_{17}NO_2$ (231,3) Ber.: C 72,70 H 7,41 N 6,06
Gef.: C 72,50 H 7,51 N 6,05

IR-Spektrum (KBr): 1680 cm^{-1} (CO-Keton), 1623 cm^{-1} (CO-Lactam)

c) 1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-ε-caprolactam (7c)

Oxydation von 5,0 g Hydroxyalkyllactam 6c, dargestellt nach [69], wie

68) H. MÖHRLE, Arch. Pharmaz. 298, 612 (1965)
69) H. MÖHRLE und R. ENGELSING, Arch. Pharmaz., im Druck

bei a) ergab eine Ausbeute von 3,3 g (66% d. Th.) farbloser Nadeln. Rf: 0,32 und 6,4 (Fließm. II bzw. I), Schmp.: 71° (Äthanol/Äther), $Sdp._{0,8}$: 195-205°,

$C_{15}H_{18}NO_2$ (245,4) Ber.: C 73,44 H 7,81 N 5,71

Gef.: C 73,70 H 7,75 N 5,71

IR-Spektrum (KBr): 1680 cm^{-1} (CO-Keton), 1635 cm^{-1} (CO-Lactam)

d) 4-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-morpholon(3) (7d)

1,6 g 6d (Darstellung S. 108) wurden wie bei a) oxydiert und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 1,4 g (87% d. Th.), Rf.: 0,27 und 0,62 (Fließm. II bzw. I), Schmp.: 101-102° (Aceton), $Sdp._1$: 185-195°,

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233,3) Ber.: C 66,93 H 6,48 N 6,01

Gef.: C 66,90 H 6,50 N 5,80

IR-Spektrum (KBr): 1680 cm^{-1} (CO-Keton), 1635 cm^{-1} (CO-Lactam), 1100 cm^{-1} (Ätherring)

3. Amidierung von Formylacetophenon

a) Darstellung von

1-(2'-Benzoyl-vinyl)-pyrrolidon(2) (8a)

10,2 g (0,06 Mol) Natriumhydroxymethylenacetophenon [27] wurden in verd. Salzsäure gelöst und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingeengt und sofort in 50 ml Toluol aufgenommen. Man versetzte mit 4,25 g (0,05 Mol) Pyrrolidon(2) und 100 mg p-Toluolsulfonsäure und erhitzte 10 Std. am Wasserabscheider. Nach Abkühlen über Nacht wurde von den auskristallisierten Nadeln abgesaugt (4,2 g) und i. Vak. das Lösungsmittel verdampft. Auf Zusatz von Äther kristallisierten weitere 0,95 g Enlactam aus. Umkristallisation erfolgte zunächst aus Dichlormethan/Äther, sodann aus Benzol.

Ausbeute: 5,15 g (48% d. Th.), Rf: 0,57 (Fließm. II), Schmp.: 158-159°, farbloses Kristallpulver, schwer löslich in Aceton, Äther, leicht löslich in Dimethylformamid.

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215,3) Ber.: C 72,54 H 6,09 N 6,51

Gef.: C 72,48 H 6,21 N 6,41

IR-Spektrum (KBr): 1714, 1655, 1600, 1588 und 1568 cm^{-1}

(für CO-Keton, CO-Lactam, Aromat, Vinylgruppe)

Hydrierung:

2,15 g (0,01 Mol) 8a wurden in 200 ml 96proz. Äthanol bei 40° gelöst und mit 1,0 g $Pd/CaCO_3$ [65]) bei 40° bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. eingedampft und mit Äther zur Kristallisation gebracht. Die Substanz war identisch mit 7a, Ausbeute quantitativ.

b) Darstellung von

1-(2'-Benzoyl-vinyl)-piperidon(2) (8b)

5,0 g (0,05 Mol) Piperidon(2) wurden wie bei a) umgesetzt. Nach 10stdg. Erhitzen am Wasserabscheider wurde das Toluol i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Äther zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 7,2 g (62% d. Th.), Rf: 0,60 (Fließm. II), Schmp.: 173-174° (Chloroform), feines, farbloses Kristallisat.

$C_{14}H_{15}NO_2$ (229,3) Ber.: C 73,34 H 6,59 N 6,11

Gef.: C 73,20 H 6,59 N 6,00

IR-Spektrum (KBr): 1680, 1652, 1600, 1586 und 1565 cm^{-1}

(für CO-Keton, CO-Lactam, Aromat. Vinylgruppe)

Hydrierung:

2,3 g 8b wurden wie bei a), jedoch bei Raumtemperatur hydriert.

Ausbeute: 2,18 g (95% d. Th.),

Das Hydrierungsprodukt war identisch mit 7b.

c) Darstellung von

1-(2'-Benzoyl-vinyl)-ε-caprolactam (8c)

Darstellung wie bei b)

Ausbeute: 3,9 g (34,4% d. Th.), Rf: 0,77 (Fließm. II), Schmp.: 119-120° (Chloroform/Äther), farblose Nadeln,

$C_{15}H_{17}NO_2$ (243,3) Ber.: C 74,05 H 7,04 N 5,76
Gef.: C 73,95 H 7,02 N 5,79

IR-Spektrum (KBr): 1682, 1655, 1600, 1582 und 1565 cm^{-1} (für CO-Keton, CO-Lactam, Aromat. Vinylgruppe)

Hydrierung:

4,86 g (0,02 Mol) 8c wurden wie bei a) in 300 ml Äthanol und mit 2,0 g $Pd/CaCO_3$ Katalysator bei Raumtemperatur hydriert.
Ausbeute: 4,4 g (90,5% d. Th.). Die Substanz war identisch mit 7c.

d) Darstellung von
4-(2'-Benzoyl-vinyl)-morpholon(3) (8d)

Darstellung wie bei b).
Ausbeute: 7,3 g (63% d. Th.), Rf: 0,70 (Fließm. II) Schmp.: 189-190° (Dichlormethan), farblose Kristallnadeln

$C_{13}H_{13}NO_3$ (231,2) Ber.: C 66,93 H 5,67 N 6,06
Gef.: C 66,98 H 5,63 N 6,02

IR-Spektrum (KBr): 1682, 1655, 1600, 1587 und 1572 cm^{-1} (für CO-Keton, CO-Lactam, Aromat. Vinylgruppe), 1110 cm^{-1} (Ätherring)

Hydrierung:

2,31 g (0,01 Mol) 8d wurden wie bei a), jedoch bei Raumtemperatur hydriert.
Ausbeute praktisch quantitativ. Die Substanz war identisch mit 7d.

4. Additionen an Phenylvinylketon

A) Darstellung von Phenylvinylketon

Nach [28] durch Wasserdampfdestillation von 1-Dimethylamino-3-phenyl-propanon(3)-hydrochlorid und Auffangen des Destillates in Chloroform,

das mit 100 mg Hydrochinon magnet. gerührt wurde. Nach Abtrennen der org. Phase wurde zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformphasen getrocknet und i. Vak, eingedampft. Rückstand = rohes Phenylvinylketon

B) Umsetzung von Phenylvinylketon mit Lactamen unter Basenkatalyse

0,02 Mol rohes Phenylvinylketon wurden mit 0,02 Mol Lactam A-C und einer Spur von festem Kaliumhydroxid 4 Std. in 5 ml absol. Dioxan im Rückfluß gehalten. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft, in Dichlormethan aufgenommen, mit verd. Natronlauge und mit Wasser geschüttelt und nach Trocknung i. Vak. eingeengt. Mit Äther wurde zur Kristallisation gebracht. Ausbeuten bei Addition von:
Pyrrolidon(2) : 1,22 g (28% d. Th.) aus Aceton = 7a
Piperidon(2) : 530 mg (11,5% d. Th.) aus Aceton = 7b
ε-Caprolactam: 0%

C) Umsetzung von Phenylvinylketon mit Lactamen unter Säurekatalyse

Je 0,02 Mol Phenylvinylketon und Lactam A-C wurden mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure 4 Std. in 10 ml Xylol rückfließend erhitzt und wie bei B) aufgearbeitet. Ausbeuten bei Addition von:
Pyrrolidon(2) : 1,34 g (31% d. Th.) = 7a
Piperidon(2) : 1,24 g (27% d. Th.) = 7b
ε-Caprolactam : 890 mg (18,2% d. Th.) aus Äther = 7c

D) Amin-Amid-Austauschreaktion

4,27 g (0,02 Mol) 1-Dimethylamino-3-phenylpropanon(3)-hydrochlorid und 0,02 Mol Lactam A-C wurden mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure 4 Std. in 10 ml Xylol im Rückfluß gehalten. Von den beiden gebildeten Phasen färbte die untere sich bald tiefbraun. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mehrmals mit Wasser geschüttelt. Nach Trocknung und Einengen i. Vak.

wurde mit wenig Äther zur Kristallisation beiseite gestellt und aus Aceton bzw. Äther umkristallisiert. Ausbeuten bei Addition von:
Pyrrolidon(2) : 1,86 g (43% d. Th.) = 7a
Piperidon(2) : 1,87 g (4o,5% d. Th.) = 7b
jeweils aus Aceton umkristallisiert,
ε-Caprolactam : 1,27 g (26% d. Th.) = 7c aus Äther

F) Umsetzung mit ß-Chlorpropiophenon

a) Darstellung von
1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-pyrrolidon(2) (7a)

16,85 g (0,1 Mol) ß-Chlorpropiophenon[70] und 10,2 g (0,12 Mol) Pyrrolidon(2) wurden in 50 ml Xylol unter Durchleiten von trockenem Stickstoff lebhaft rückfließend erhitzt. Bald nach dem Sieden des Lösungsmittels war das Entweichen von Chlorwasserstoff zu beobachten, das nach 6 Std. abklang. Man ließ über Nacht abkühlen, saugte die ausgeschiedene Kristallmasse ab und wusch mit Äther nach. Man erhielt 14,5 g Keto-Lactam von genügender Reinheit. Aus der eingeengten Mutterlauge ließen sich durch Kristallisation mit Äther weitere 3,3 g gewinnen.
Ausbeute: 17,8 g (82% d. Th.), identisch mit 7a

Oxim:

Aus 9,1 g 7a und 9,0 g Hydroxylaminhydrochlorid rückfließend in 50 ml absol. Äthanol und 20 ml Pyridin. Nach 2 Std. wurde i. Vak. eingeengt, mit 20 ml Wasser versetzt, das Oxim abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 8,9 g (91,5% d. Th.),
Rf: 0,47 (Fließm. I), Schmp.: 127-128° (Äthanol),
$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,3) Ber.: C 67,22 H 6,94 N 12,06
Gef.: C 67,39 H 7,04 N 11,85
IR-Spektrum (KBr): 1650 cm^{-1} (breit, CO-Lactam)

---

70) S. SEARLES, JR. KENNETH, A. POLLART und E. LUTZ, J. Amer. chem. Soc. 79, 948(1957)

b) Darstellung von

1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-piperidon(2) (7b)

25,2 g (0,15 Mol) ß-Chlorpropiophenon und 15,0 g Piperidon(2) wurden wie bei a) umgesetzt. Nach 20 Min. entwickelten sich weiße Dämpfe und der Ansatz verfestigte sich durch ausgefallenes Lactam-hydrochlorid. Es wurde weiter erhitzt bis die Lösung nach 60 Min. wieder klar war. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei a).
Ausbeute: 23,3 g (69,4% d. Th.), identisch mit 7b.

Oxim:

9,3 g 7b wurden wie bei a) oximiert. Ausbeute: 9,25 g (94% d. Th.), Rf: o,52 (Fließm. I), Schmp.: 124-125° (Äthanol),
$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3) Ber.: N 11,37
Gef.: N 11,34
IR-Spektrum (KBr): 1610 cm^{-1} (CO-Lactam).

c) Darstellung von

1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-ε-caprolactam (7c)

21,2 g (0,125 Mol) ß-Chlorpropiophenon und 17,0 g (0,15 Mol) ε-Caprolactam wurden wie bei a) umgesetzt. Der Ansatz kristallisierte auf Zugabe von 50 ml Ligroin über Nacht aus.
Ausbeute: 19,8 g (64% d. Th.), identisch mit 7c.

Oxim:

Entsprechend a) aus 9,0 g 7c.
Ausbeute: 8,65 g (91% d. Th.), Rf: o,65 (Fließm. I),
Schmp.: 143-144° (Äthanol)
$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,3) Ber.: N 10,85
Gef.: N 10,65
IR-Spektrum (KBr): 1610 cm^{-1} (CO-Lactam).

d) Darstellung von

4-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-morpholon(3) (7d)

16,85 g (0,1 Mol) ß-Chlorpropiophenon und 10,1 g (0,1 Mol) Morpholon(3) wurden wie bei a), jedoch in 150 ml Xylol umgesetzt.
Ausbeute: 19,1 g (82% d. Th.), identisch mit 7d.

Oxim:

Aus 9,3 g 7d wie bei a).
Ausbeute: 8,8 g (89% d. Th.), Rf: 0,5 (Fließm. I),
Schmp.: 163° (90proz. Äthanol)
$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248,3) Ber.: N 11,28
Gef.: N 10,90
IR-Spektrum (KBr): 1630 cm^{-1} (CO-Lactam), 1100 cm^{-1} (Ätherring)

e) Darstellung von

1-(Acetyl-methyl-amino)-3-phenylpropanon-(3) (10)

3,4 g (0,02 Mol) ß-Chlorpropiophenon wurden mit 2,8 g (0,04 Mol) N-Methylacetamid 90 Min. in 20 ml Xylol unter N_2 rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit verd. Natronlauge geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand destillierte man im Kugelrohr. Ausbeute: 2,8 g (70% d. Th.),
Rf: 0,45 (Fließm. I), $Sdp_{0,3}$: 175-183°, Schmp.: 79° (absol. Äther),
farblose Schuppen,
$C_{12}H_{15}NO_2$ (205,3) Ber,: C 70,22 H 7,37 N 6,82
Gef.: C 70,30 H 7,36 N 7,00
IR-Spektrum (KBr): 1680 cm^{-1} (CO-Keton), 1620 cm^{-1} (CO-Amid)

Oxim:

Schmp.: 144-145° (Äthanol), IR-Spektrum (KBr): 1610 cm^{-1} (breit, CO-Amid)

f) Darstellung von

1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-succinimid (11)

3,4 g (0,02 Mol) ß-Chlorpropiophenon und 3,0 g (0,03 Mol) Succinimid wurden in 10 ml Xylol 2 Std. unter N_2 rückfließend erhitzt. Sodann wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, mit Dichlormethan aufgenommen, mit verd. Natronlauge mehrmals geschüttelt und nach Trocknung i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert und aus Dichlormethan/Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 2,16 g (40% d. Th.), Sdp.$_{0,3}$: 190-198°

Schmp.: 103-104° (Dichlormethan/Äther), farblose Blättchen,

$C_{14}H_{13}NO_3$ (243,3) Ber.: C 67,52 H 5,67 N 6,06

Gef.: C 67,91 H 5,67 N 6,04

IR-Spektrum (KBr): 1680 cm^{-1} (CO-Keton), 1695 cm^{-1} und 1773 cm^{-1} (CO-Imid)

Oxim:

Schmp.: 143-144° (Äthanol), IR-Spektrum (KBr): 1770 cm^{-1} (scharf) und 1690 cm^{-1} (breit, CO-Imid)

g) Darstellung von

1-[(3'-Oxo-3'-phenyl)-propyl]-pyridon(2) (9)

In Analogie zu [31] wurden 8,43 g (0,05 Mol) ß-Chlorpropiophenon, 4,75 g (0,05 Mol) Pyridon(2) und 4,9 g (0,05 Mol) Kaliumacetat in 60 ml absol. Äthanol 1 Std. rückfließend erhitzt. Man filtrierte vom abgeschiedenen Kaliumchlorid ab, dampfte i. Vak. ein und nahm in Dichlormethan auf. Nach Schütteln mit verd. Natronlauge und Trocknen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingeengt und mit Äther zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 10,3 g (92% d. Th.), farblose Würfel, Schmp.: 107-108° (Aceton), Rf: 0,19 und 0,52 (Fließm. II bzw. I),

$C_{14}H_{13}NO_2$ (227,3) Ber.: C 73,99 H 5,77 N 6,16
Gef.: C 73,77 H 5,81 N 6,05
IR-Spektrum (KBr): 1680 cm^{-1} (CO-Keton), 1658 cm^{-1} (CO-Lactam)

Oxim:

mit Hydroxylaminhydrochlorid in Äthanol/Pyridin.
Schmp.: 154-155° (Äthanol), lange, farblose Nadeln,
Rf: 0,48 (Fließm. I)
$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242,3) Ber.: N 11,56
Gef.: N 11,38

Hydrierung:

2,27 g 9 wurden in 30 ml Methanol mit 100 mg 50proz. Rhodiumkohle hydriert. Nach 90 Min. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung wurde abgebrochen. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte i. Vak. ein. Umkristallisation aus Aceton ergab 7b. Ausbeute: 1,9 g (83% d. Th.)

B III

1. prim. Aminoalkyl-Lactame

a) Hydrierung von 5a Oxim
1-[(2'-Amino-2'-phenyl)-äthyl]-pyrrolidon(2) (12a)

Methode A:
5,0 g 5a-Oxim wurden nach [34] in 200 ml feuchtem Äther während 10 Std, portionsweise mit 3,5 g amalgamiertem Aluminium[71] und 3 ml Wasser versetzt und 20 Std. magnet. gerührt. Die ätherische Lösung wurde

71) J. VOGEL, J. chem. Soc. (London) 1927, 594

dekantiert, der Aluminiumschlamm in 5proz. Seignettesalzlösung aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und verworfen. Die salzsaure Phase extrahierte man nach Alkalisieren mit Dichlormethan und verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand kristallisierte spontan und wurde aus Dichlormethan/Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 3,7 g (78% d. Th.), farblose Nadeln,

Schmp.: 110-111° (Dichlormethan/Äther), Rf: 0,55 (Fließm. III),

$Sdp._{0,6}$: 182-190° (unverändert),

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204,3) Ber.: C 70,56 H 7,90 N 13,72

Gef.: C 70,34 H 8,11 N 13,99

Mol.-Gew.: 204 (massenspektrometrisch)

IR-Spektrum (KBr): 3338 cm^{-1} (NH_2, scharf), 1670 cm^{-1} (CO-Lactam)

Perchlorat:

Schmp.: 225-226° (80proz. Äthanol),

IR-Spektrum (KBr): 1670 cm^{-1} (CO-Lactam)

b) Reduktive Aminierung von 5a

1-[(2'-Amino-2'-phenyl)-äthyl]-pyrrolidon(2) (12a)

Methode B:

In einem 100 ml Kleinautoklaven mit Heizmantel und Magnetrührer wurden 4,06 g (0,02 Mol) 5a in 15 ml absol. Methanol mit 5 ml Ammoniak, 200 mg Ammoniumacetat sowie ca. 1,0 g feuchtem Raney-Nickel 5 Std. bei 100°/80 at unter Rühren hydriert. Nach Abkühlen und Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit verd. Salzsäure geschüttelt. In der org. Phase wurde dc das entsprechende Hydroxylactam 4a nachgewiesen. Die salzsaure Phase alkalisierte man, extrahierte mit Dichlormethan, dampfte nach Trocknung i. Vak. ein und kristallisierte aus Dichlormethan/Äther um. Ausbeute: 3,02 g (74% d. Th.)

c) Hydrierung von 5b - Oxim

1-[(2'-Amino-2'-phenyl)-äthyl]-piperidon(2) (12b)

6,95 g 5b-Oxim wurden wie bei a) (Methode A) hydriert.

Ausbeute: 4,45 g (68% d. Th.), Rf: 0,61 (Fließm. III),

Sdp.$_{0,5}$: 178-190° (unverändert), Schmp.: 73-74° (Ligroin), farblose Nadeln,

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218,3) Ber.: C 71,52 H 8,31 N 12,83

Gef.: C 71,54 H 8,18 N 12,81

Mol.-Gew. 218 (massenspektrometrisch)

IR-Spektrum (KBr): 3350 cm^{-1} (NH_2, scharf), 1615 cm^{-1} (CO-Lactam)

Perchlorat:

Schmp.: 186-187° (80proz. Äthanol), farblose Sternchen

Hydrochlorid:

Schmp.: 195-198° (Äthanol), farblose Schuppen

d) Hydrierung von 5c - Oxim

1-[(2'-Amino-2'-phenyl)-äthyl]-ε-caprolactam (12c)

5,5 g von 5c-Oxim wurden nach Methode A wie bei a) hydriert.

Ausbeute: 3,2 g (61,7 % d. Th.), Rf: 0,65 (Fließm. III),

Sdp.$_{0,7}$: 160-172° (unverändert), Schmp.: 61,5-62,5° (Ligroin), farblose Schuppen,

$C_{14}H_{20}N_2O$ (232,3) Ber.: C 72,38 H 8,68 N 12,06

Gef.: C 72,33 H 8,74 N 12,29

IR-Spektrum (KBr): 3330 cm^{-1} (NH_2, scharf), 1627 cm^{-1} (CO-Lactam)

Perchlorat:

Schmp.: 144,5-145,5° (80proz. Äthanol)

e) Hydrierung von 5d - Oxim

4-[(2'-Amino-2'-phenyl)-äthyl]-morpholon(3) (12d)

5,7 g 5d -Oxim wurden wie bei a) reduziert (Methode A). Ohne Destillation kristallisierte man mehrmals aus Ligroin um.

Ausbeute: 2,9 g (54% d. Th.), Rf: 0,44 (Fließm. III),

Schmp.: 87-89° im zugeschmolzenen Röhrchen,

farblose hygroskopische Würfel,

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,2) Ber.: C 65,43 H 7,32 N 12,72

Gef.: C 65,70 H 7,31 N 12,50

IR-Spektrum (KBr): 1643 cm^{-1} (CO-Lactam), 1100 cm^{-1} (Ätherring), 3345 cm^{-1} (NH_2)

Perchlorat:

Schmp.: 210-211° (80proz. Äthanol)

f) Hydrierung von 7a - Oxim

1-[(3'-Amino-3'-phenyl)-propyl]-pyrrolidon(2) (13a)

5,8 g 7a -Oxim wurden wie bei a) reduziert (Methode A).

Ausbeute: 3,7 g (68% d. Th.), Rf: 0,63 (Fließm. III),

$Sdp._{0,6}$: 170-183° (ohne Eliminierung von Wasser), farbloses, zähflüssiges Öl,

IR-Spektrum (CCl_4): 1688 cm^{-1} (CO-Lactam), 3300 cm^{-1}, 3370 cm^{-1} (NH_2)

Perchlorat:

Schmp.: 214,5-215° (Äthanol), IR-Spektrum (KBr): 1630 cm^{-1} (CO-Lactam)

$C_{13}H_{18}N_2O \cdot HClO_4$ (318,5) Ber.: C 49,00 H 5,97 N 8,79

Gef.: C 48,98 H 5,97 N 8,59

Darstellung nach Methode B:

4,34 g (0,02 Mol) 7a wurden wie bei b) reduktiv aminiert. Die ölige Base überführte man in ihr Perchlorat und kristallisierte um.

Ausbeute: 4,55 g als Perchlorat (71,5 % d. Th.)

g) Hydrierung von 7b - Oxim

1-[(3'-Amino-3'-phenyl)-propyl]-piperidon(2) (13b)

6,5 g 7b -Oxim wurden nach Methode A, wie bei a) beschrieben, reduziert. Ausbeute: 4,35 g (71% d. Th.), Rf: 0,66 (Fließm. III), farbloses, zähflüssiges Öl, Sdp.$_{0,6}$: 165-173° (unverändert), IR-Spektrum (CCl_4): 1642 cm^{-1} (CO-Lactam), 3290cm^{-1}, 3370 cm^{-1}(NH_2)

Perchlorat:

Schmp.: 229-231° (80proz. Äthanol), IR-Spektrum (KBr): 1618 cm^{-1}(CO-Lactam)

$C_{14}H_{20}N_2O \cdot HClO_4$ (332,6) Ber.: C 5o,55 H 6,31 N 8,42
Gef.: C 50,75 H 6,49 N 8,42

Darstellung nach Methode B:

4,62 g (0,02 Mol) 7b wurden wie bei b) reduktiv aminiert. Man erhielt aus der Basenphase 3,2 g (69% d. Th.) leicht gelbes Öl. das über sein Perchlorat gereinigt wurde.

h) Hydrierung von 7c - Oxim

1-[(3'-Amino-3'-phenyl)-propyl]-ε-caprolactam (13c)

Die Reduktion von 8,5 g 7c Oxim erfolgte nach der Methode A wie bei a) mit insgesamt 6,2 g amalgamiertem Aluminium in 350 ml Äther. Kugelrohrdestillation, Sdp.$_{0,6}$: 160-175°, ergab farbloses, viskoses Öl. Ausbeute: 5,44 g (67% d. Th.), Rf: 0,72 (Fließm. III), IR-Spektrum (CCl_4): 1648 cm^{-1} (CO-Lactam), 3300 cm^{-1}, 3370 cm^{-1}(NH_2)

Perchlorat:

Schmp.: 224° (90proz. Äthanol), IR-Spektrum (KBr): 1622 cm^{-1}(CO-Lactam)

$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HClO_4$ (346,6) Ber.: C 51,92 H 6,65 N 8,08
Gef.: C 52,16 H 6,75 N 7,87

Darstellung nach Methode B:

4,9 g (0,02 Mol) 7c wurden wie bei b) reduktiv aminiert. Die Basenphase ergab 3,14 g (65% d. Th.) dc einheitliches Öl, das nahezu quantitativ in sein Perchlorat überführt wurde.

i) Hydrierung von 7d - Oxim

4-[(3'-Amino-3'-phenyl)-propyl]-morpholon(3) (13d)

6,5 g 7d -Oxim wurden in 100 ml Dichlormethan und 150 ml Äther nach Methode A, wie bei a) beschrieben, mit insgesamt 5,0 g amalgamiertem Aluminium reduziert. Der Rückstand der Basenphase wurde ohne Destillation in 90proz. Äthanol mit 70proz. Perchlorsäure versetzt und mehrmals umkristallisiert.

Ausbeute: 5,15 g als Perchlorat (62% d. Th.),

Schmp.: 182-184° (90proz. Äthanol), IR-Spektrum (KBr):1622cm^{-1}(CO-Lactam)

$C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (334,5) Ber.: C 46,60 H 5,71 N 8,37

Gef.: C 46,02 H 5,78 N 8,10

Aus dem Perchlorat wurde die Base freigemacht:

farbloses Öl, Rf: 0,42 (Fließm. III),

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1643 cm^{-1}(CO-Lactam), 1100 cm^{-1}(Ätherring)

j) Reduktive Aminierung von 7d

2,9 g 7d wurden nach der Methode B reduktiv aminiert. Die Basenphase ergab 2,08 g schwach bräunliches Öl mit den Rf-Werten 0,52 und 0,23 (Fließm. III) und einer geringen Verunreinigung bei Rf 0,68. Man destillierte in einer Mikrodestille nach Zusatz einer Spur p-Toluolsulfonsäure im Wasserstrahlvakuum. Sdp.$_{16}$: 210-215° : schwach gelblichgrünes Öl.

Mit 70proz. Perchlorsäure wurde das Perchlorat gebildet und aus Äthanol umkristallisiert. Rf: 0,23 (einheitlich, Fließm. III), Schmp.: 127-128°(Äthanol), Ausbeute: 2,8 g als Perchlorat (71% d. Th.)

Die Substanz war identisch mit 15d.

B III

2. Ringschluß zu Amidinbicyclen

Methode A

In einer Mikrodestille wurden etwa 2,0 g Aminoalkyl-Lactam und 50 mg p-Toluolsulfonsäure mit einem kleinen Stück Peddigrohr auf dem Metallbad (250-270°) im Wasserstrahlvakuum destilliert. Das Destillat wurde dc untersucht und notfalls unter abermaligem Zusatz einer Spur p-Toluolsulfonsäure erneut destilliert. Anschließend erfolgte Kugelrohrdestillation im Feinvakuum.

Methode B

Etwa 2-4 g Aminoalkyl-Lactam wurden mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Xylol lebhaft siedend am Wasserabscheider erhitzt und die Cyclisierung dc verfolgt. Nach etwa 20 Std. wurde mit verd. Salzsäure geschüttelt, die org. Phase verworfen, die wässrige nach Alkalisieren mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde im Kugelrohr und Feinvakuum destilliert.

Cyclisierung von 12a :

3-Phenyl-1. 4. -diaza-bicyclo-[3. 3. 0.]-4-octen (14a)

2,04 g (0,02 Mol) 12a wurden nach Methode A dreimal destilliert.

Sdp.$_{16}$: 212-215° Das Destillat war nach dem DC gering verunreinigt.

Ausbeute: 950 mg (51% d. Th.) Durch Umkristallisation des Perchlorates konnte die Base dc einheitlich erhalten werden.

Rf: 0,28 (Fließm. III), farbloses Öl

IR-Spektrum ($CHCl_3$) : 1630 cm^{-1} (C=N)

Perchlorat:

Schmp. :118,5-119,5° (absol. Äthanol), farblose Nadeln,

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot HClO_4$ (286,7) Ber.: C 49,20 H 5,26 N 9,76

Gef.: C 49,41 H 5,29 N 9,76

IR-Spektrum (KBr): 1633 cm^{-1} (C=N), 1587 cm^{-1} (Aromat)

Cyclisierung von 12b :

3-Phenyl-1. 4. -diaza-bicyclo-[4. 3. 0.]-4-nonen (14b)

2,2 g 12b wurden nach Methode B 8 Std. am Wasserabscheider erhitzt. Sdp. $_{0,8}$: 165-175°, Ausbeute: 1,58 g (79% d. Th.) farbloses Öl
Rf: 0,21 (Fließm. III)

Perchlorat:

Schmp. : 139-140°(99 proz. Äthanol) Lit. Schmp. [4]: 139,5-140,5°
IR-Spektrum (KBr): 1644 cm^{-1}(C=N), 1570 cm^{-1}(Aromat)

Cyclisierung von 12c :

3-Phenyl-1. 4. -diaza-bicyclo-[5. 3. 0.]-4-decen (14c)

1,45 g 12c wurden nach Methode B in 20 ml Xylol 2 Std. am Wasserabscheider erhitzt. Sdp. $_{1,2}$: 185-198°,
Ausbeute: 1,1 g (82% d. Th.) farbloses Öl, Rf: 0,35 (Fließm. III)
IR-Spektrum (CCl_4): 1613 cm^{-1}(C=N)
Perchlorat: Schmp. : 124-125° (99 proz. Äthanol)
$C_{14}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$ (314,8) Ber. : C 53,42 H 6,08 N 8,90
Gef. : C 53,32 H 6,07 N 8,48
IR-Spektrum (KBr): 1630 cm^{-1}(C=N), 1578 cm^{-1}(Aromat)

Cyclisierung von 12d :

3-Phenyl-1. 4. -diaza-7-oxa-bicyclo-[4. 3. 0.]-4-nonen (14d)

1,8 g 12d wurden nach Methode A, jedoch im Feinvakuum zweimal im Kugelrohr destilliert. Sdp. $_{0,8}$: 160-165°.
Das farblose klare Öl kristallisierte über Nacht. Umkristallisation aus absol. Äther ergab hygroskopische Schuppen vom unscharfen Schmp.: 50-52° , Ausbeute: 1,42 g (86% d. Th.)
Rf: 0,58 (!) (Fließm. III) , Der Rf-Wert lag im Gegensatz zu den übrigen beschriebenen Amidinen höher als der des zugehörigen Aminolactams.
IR-Spektrum (CCl_4): 1630 cm^{-1}(C=N), 1100 cm^{-1} (Ätherring)
Perchlorat:
Schmp. : 109-110°(99 proz. Äthanol) farblose Plättchen.

$C_{12}H_{14}N_2O \cdot HClO_4$ (302,7) Ber.: C 47,70 H 5,00 N 9,25
Gef.: C 47,57 H 5,01 N 9,18

IR-Spektrum (KBr): 1642 cm^{-1} (C=N), 1580 cm^{-1} (Aromat).

Cyclisierung von 13a :

4-Phenyl-1.5.-diaza-bicyclo-[4.3.0.]-5-nonen (15a)

Nach Methode B wurden 3,65 g 13a 24 Std. am Wasserabscheider erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der braune Rückstand zweimal im Kugelrohr destilliert. Sdp. $_{0,8}$: 160-168°, farbloses Öl.

Ausbeute: 1,83 g (55% d. Th.), Rf: 0,12 (Fließm. III)

IR-Spektrum (CCl_4): 1652 cm^{-1} (C=N)

Perchlorat:

Schmp.: 127-128° (Äthanol), farblose Schuppen

$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (300,5) Ber.: C 52,00 H 5,69 N 9,33
Gef.: C 52,71 H 5,69 N 9,21

IR-Spektrum (KBr) : 1677 cm^{-1} (C=N), 1586 cm^{-1} (Aromat)

Cyclisierung von 13b :

4-Phenyl-1.5.-diaza-bicyclo-[4.4.0.]-5-decen (15b)

Nach Methode B wurden 3,25 g 13b 22 Std. am Wasserabscheider erhitzt. Kugelrohrdestillation im Feinvakuum ergab ein farbloses zähflüssiges Öl vom Siedepunkt $_{0,8}$:165-175°.

Ausbeute: 1,9 g (64% d. Th.), Rf:0,2 (Fließm. III)

IR-Spektrum (CCl_4) : 1618 cm^{-1} (C=N)

Perchlorat:

Schmp.: 155-156° (99 proz. Äthanol), farblose Schuppen

Schmp. Lit.[3]: 156-157°

IR-Spektrum (KBr) : 1663 cm^{-1} (C=N), 1589 u. 1578 cm^{-1} (Aromat)

Mischschmp. und deckungsgleiches IR-Spektrum ergaben die Identität mit dem Literaturprodukt[3].

Cyclisierung von 13c :

4-Phenyl-1. 5. -diaza-bicyclo-[4. 5. 0.]-5-undecen (15c)

2, 1 g 13c wurden nach Methode A mehrmals destilliert.

Sdp. $_{0,7}$: 145-155°, farbloses, viskoses Öl.

Ausbeute: 1, 3 g (66% d. Th.), Rf:0, 27 (Fließm. III)

IR-Spektrum (CCl_4) : 1608 cm^{-1} (C=N).

Perchlorat:

Schmp. : 114-115° (99 proz. Äthanol), farblose Kristallschuppen.

$C_{15}H_{20}N_2 \cdot HClO_4$ (328, 8) Ber.: C 54, 70 H 6, 42 N 8, 52

Gef.: C 54, 60 H 6, 55 N 8, 53

IR-Spektrum (KBr) : 1648 cm^{-1} (C=N), 1570 cm^{-1} (Aromat)

Cyclisierung von 13d :

4-Phenyl-1. 5. -diaza-8-oxa-bicyclo-[4. 4. 0.]-5-decen (15d)

4, 25 g Aminolactam 13d wurden nach Methode A einmal destilliert.

Sdp. $_{16}$: 210-215°, schwach grünlich, klares Öl.

Ausbeute: 3, 45 g (88% d. Th.), Rf : 0, 2 (Fließm. III)

IR-Spektrum (CCl_4) : 1638 cm^{-1} (C=N), 1018 cm^{-1} (Ätherring).

Perchlorat:

Schmp. : 127-128° (Äthanol), farblose Plättchen.

IR-Spektrum (KBr) : 1672 cm^{-1} (C=N), 1592 cm^{-1} (Aromat).

Die Elementaranalyse ergab bei übereinstimmenden Werten für H und N einen zu niedrigen C-Wert, da trotz Überschichten mit Vanadiumpentoxid ein unverbrannter Rückstand hinterblieb.

Hydrochlorid:

Schmp. : 238-240° (Äthanol)

$C_{13}H_{16}N_2O$ HCl (252, 7) Ber.: C 61, 90 H 6, 78 N 11, 09

Gef.: C 61, 67 H 6, 89 N 10, 90

B III

3. Methylierung zu tert. Aminoalkyl-Lactamen

a) 4-[(2'-Dimethylamino-2'-phenyl)-äthyl]-morpholon(3) (17d)

200 mg 12d wurden nach [72] mit einer Mischung von 0,2 ml 35proz. Formaldehydlösung und 0,2 ml 98 proz. Ameisensäure 2 Std. auf dem Ölbad rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 10 n HCl versetzt, der Überschuß an Ameisensäure und Formaldehydlösung i. Vak. abdestilliert, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan gewaschen. Die org. Phase wurde verworfen, die wässrige unter Kühlung alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausbeute: 162 mg (72% d. Th.),

Sdp.$_{0,8}$: 180-185°, Schmp.: 79-81° (Aceton),

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,3) Ber.: C 67,71 H 8,12 N 11,28

Gef.: C 67,52 H 8,21 N 11,03

IR-Spektrum (CCl_4): 1660 cm^{-1} (CO-Lactam), 1105 cm^{-1} (Ätherring),

Perchlorat:

Schmp.: 157-158° (Äthanol),

IR-Spektrum (KBr): 1625 cm^{-1} (CO-Lactam, breit)

b) 1-[(3'-Dimethylamino-3'-phenyl)-propyl]-pyrrolidon(2) (16a)

4,4 g 13a wurden wie bei a) mit 5 ml Ameisensäure und 5 ml Formaldehydlösung methyliert. Sdp.$_1$: 185-195°, farbloses, zähflüssiges Öl,

Ausbeute: 3,4 g (68,5% d. Th.),

IR-Spektrum (CCl_4): 1692 cm^{-1} (CO-Lactam)

Perchlorat:

Schmp.: 157-158° (Äthanol), farblose Plättchen,

$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HClO_4$ (346,5) Ber.: C 52,38 H 6,69 N 8,07

Gef.: C 52,54 H 6,82 N 7,87

IR-Spektrum (KBr): 1645 cm^{-1} (CO-Lactam)

72) H. T. CLARKE, H. B. GILESPIE und S. Z. WEISSHAUS, J. Amer. chem. Soc. 55, 4571(1933)

c) 1-[(3'-Dimethylamino-3'-phenyl)-propyl]-piperidon(2) (16b)

700 mg 13b wurden wie bei a) methyliert. Sdp. $_{0,6}$: 180-195°,

Ausbeute: 510 mg (65% d. Th.), farbloses, zähes Öl,

Hydrochlorid:

Schmp.: 224-225,5° (Äthanol) (Lit.:[3] 224-227°)

Substanz war nach Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit dem Literaturprodukt[3].

d) 1-[(3'-Dimethylamino-3'-phenyl)-propyl]- -caprolactam (16c)

2,0 g 13c wurden wie bei a) methyliert. Sdp. $_{0.6}$: 180-192°,

Ausbeute: 1,4 g (63% d. Th.), farbloses, zähflüssiges Öl,

IR-Spektrum (CCl_4): 1642 cm^{-1} (CO-Lactam).

Perchlorat:

Schmp.: 225-226° (80proz. Äthanol), farblose Plättchen,

$C_{17}H_{26}N_2O \cdot HClO_4$ (374,8) Ber.: C 54,44 H 7,27 N 7,48

Gef.: C 54,88 H 7,01 N 7,48

IR-Spektrum (KBr): 1602 cm^{-1} (CO-Lactam)

e) 4-[(3'-Dimethylamino-3'-phenyl)-propyl]-morpholon(3) (16d)

2,0 g 13d wurden analog zu a) methyliert. Sdp. $_{0,6}$: 140-155°,

Ausbeute: 1,5 g (67% d. Th.), farbloses, zähes Öl,

IR-Spektrum (CCl_4): 1663 cm^{-1} (CO-Lactam), 1104 cm^{-1} (Ätherring)

Perchlorat:

Schmp.: 162-163° (Äthanol), farblose Nadeln,

$C_{15}H_{22}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (362,8) Ber.: C 49,65 H 6,37 N 7,72

Gef.: C 49,76 H 6,65 N 7,49

IR-Spektrum (KBr): 1613 cm^{-1} (CO-Lactam).

B IV

a) Darstellung von

1-[(2'-Methylamino-2'-phenyl)-äthyl]-pyrrolidon(2) (19a)

4,02 g (0,02 Mol) 5a wurden mit 3,0 g Monomethylamin, 3 Tropfen Essigsäure und etwa 1,0 g Raney-Nickel in 10 ml absol. Methanol 5 Std. bei 100°/80 at unter magnet. Rühren hydriert. Nach dem Abkühlen filtrierte man vom Katalysator ab und dampfte i. Vak. ein. Den Rückstand nahm man in Dichlormethan auf und extrahierte mit verd. Salzsäure. Die org. Neutralphase wurde nach Trocknung eingeengt und ausgewogen: 240 mg nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Äther. Schmp.: 117°, nach dem DC und Mischschmp.: 1-[(2'-Hydroxy-2'-phenyl)-äthyl]-pyrrolidon (4a). Die salzsaure Phase wurde nach Alkalisieren mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Diese Basenphase wurde im Kugelrohr destilliert (Sdp. $_{0,6}$: 170-178°) und lieferte ein farbloses Öl, das mit Petroläther (50-70°) zur Kristallisation gebracht wurde: farbloses, hygroskopisches Kristallisat, Schmp.: 41-43° im zugeschmolzenem Röhrchen, Ausbeute: 3,6 g (82% d. Th.)

Perchlorat:

Schmp.: 230-231° (Äthanol), IR-Spektrum (KBr): 1673 cm^{-1} (CO-Lactam)

$C_{13}H_{18}N_2O \cdot HClO_4$ (319,4) Ber.: C 49,00 H 6,21 N 8,78

Gef.: C 49,18 H 5,94 N 8,70

b) Darstellung von

1-[(2'-Methylamino-2'-phenyl)-äthyl]-piperidon(2) (19b)

5,35 g (0,025 Mol) 5e wurden wie bei a) reduktiv aminiert. Man erhielt 3,2 g Neutralphase, aus der 1,2 g 1-[(2'-Hydroxy-2'-phenyl)-äthyl]-piperidon (4b) isoliert wurden = 22% d. Th.). Die Basenphase wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp. $_1$: 160-168°, Ausbeute: 354 mg (6% d. Th.), IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1622 cm^{-1} (CO-Lactam)

Perchlorat:

Schmp.: 219-221° (99proz. Äthanol),

$C_{14}H_{20}N_2O \cdot HClO_4$ (332,8) Ber.: C 50,53 H 6,36 N 8,42

Gef.: C 50,29 H 6,42 N 8,13

IR-Spektrum (KBr) : 1625 cm^{-1} (CO-Lactam).

Aus Mischschmp. und deckungsgleichem IR-Spektrum ergab sich die Identität mit dem Literaturprodukt [2].

Reduktive Aminierung von 5b

4,34 g (0,02 Mol) 5b wurden wie bei a) umgesetzt. Aus der Neutralphase wurden 2,35 g (53,5% d. Th.) Lactamalkohol 4b gewonnen, während die Basenphase nach Kugelrohrdestillation 370 mg (8% d. Th.) 19b ergab.

c) Darstellung von

1[(3'-Methylamino-3'-phenyl)-propyl]-pyrrolidon(2) (18a)

4,32 g (0,02 Mol) 7a wurden wie bei a) reduktiv aminiert. Der Rückstand der Basenphase wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp.$_1$: 165-175°, Ausbeute: 3,4 g (75% d. Th.), nach dem DC gering verunreinigt.

Die Base wurde aus dem mehrfach umkristallisierten Perchlorat dc einheitlich erhalten. IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1667 cm^{-1} (CO-Lactam)

Perchlorat:

Schmp.: 169,5-170° (Äthanol),

$C_{14}H_{20}N_2O \cdot HClO_4$ Ber.: C 50,53 H 6,36 N 8,42

Gef.: C 50,40 H 6,27 N 8,48

IR-Spektrum (KBr): Dublett : 1623 cm^{-1}, 1647 cm^{-1} (CO-Lactam, Aromat).

d) Darstellung von

1-[(3'-Methylamino-3'-phenyl)-propyl]-piperidon(2) (18b)

4,62 g (0,02 Mol) 7b wurden wie unter a) hydriert und aufgearbeitet. Ausbeute: 3,5 g (71% d. Th.), Farbloses Öl, das nach dem DC gering verunreinigt war. Sdp.$_1$: 160-170°. Die Verunreinigung ließ sich durch fraktionierte Kugelrohrdestillation nicht abtrennen. Die Darstellung eines Perchlorates, Hydrochlorides, Nitrates oder Oxalates gelang nicht. Die Reinigung gelang über ein mehrfach umkristallisiertes Pikrat.

IR-Spektrum ($CHCl_3$) : 1622 cm^{-1} (CO-Lactam)

Pikrat:

Schmp.: 155-156° (Äthanol), Mischschmp. und deckungsgleiches IR-Spektrum ergaben die Identität mit der Literatursubstanz [3].

e) Darstellung von

1-[(3'-Methylamino-3'-phenyl)-propyl]- -caprolactam (18c)

4,91 g (0,02 Mol) 7c wurden wie bei a) reduktiv aminiert. Ausbeute: 4,4 g (82% d.Th.) dc einheitliches Öl, das nach Tagen durchkristallisierte.

Schmp.: 46-48° (Petroläther 50-70°),

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1625 cm^{-1} (CO-Lactam)

Perchlorat:

Schmp.: 216-217° (Äthanol),

$C_{16}H_{24}N_2O \cdot HClO_4$ (360,8) Ber.: C 53,25 H 7,06 N 7,75

Gef.: C 53,44 H 6,95 N 7,85

IR-Spektrum (KBr): 1496 cm^{-1} (Aromat), 1605 cm^{-1} (CO-Lactam)

f) Darstellung von

[(1-Phenyl-3-morpholino)-propyl]-methylamin (18e)

4,66 g 7d wurden wie bei a) hydriert und aufgearbeitet. Sdp.$_1$: 142-150°, Ausbeute: 3,7 g (79% d. Th.), farbloses, wenig viskoses Öl,

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1112 cm^{-1} (Ätherring)

$C_{14}H_{22}N_2O$ (234,3) Ber.: C 71,75 H 9,46 N 11,96

Gef.: C 70,95 H 9,01 N 11,26

Dipikrat:

Schmp.: 206-208°, Sintern ab 180° (70proz. Äthanol),

$C_{14}H_{22}N_2O \cdot 2C_6H_2N_3O_7$ (692,5) Ber.: C 45,09 H 4,08 N 16,18

Gef.: C 45,28 H 4,27 N 16,06

g) Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 18e

4-[(3'-Methylamino-3'-phenyl)-propyl]-morpholon(3) (18d)

1,0 g 18e wurde zu einer heißen Lösung von 5,5 g Hg(II)-acetat und 6,4 g ÄDTA (entspr. 6 Oxyd. Äquiv.) in 40 ml 1proz. Essigsäure gegeben. Man beließ 2 Std. auf dem Wasserbad, filtrierte nach Abkühlen vom abgeschiedenen Quecksilber ab, alkalisierte mit verd. Natronlauge und extrahierte mit Dichlormethan. Die org. Phase wurde nach dem Schütteln mit verd. Salzsäure verworfen. Nach Alkalisieren wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Sdp.$_1$: 155-165°, Ausbeute: 615 mg (58% d. Th.), farbloses, viskoses Öl.
IR-Spektrum ($CHCl_3$) : 1642 cm^{-1} (CO-Lactam), 1100 cm^{-1} (Ätherring)

Pikrat:

Schmp.: 170-177°, Sintern ab 158° (99proz. Äthanol), gelbes voluminöses Kristallisat kleiner Nädelchen

$C_{14}H_{21}N_2O_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$ (477,4) Ber.: C 50,38 H 4,87 N 14,88
Gef.: C 49,97 H 4,83 N 14,58

C I

Darstellung von

4-[(3'-Hydroxy-3'-phenyl)-propyl]-morpholon(3) (6d)

6,63 g (0,03 Mol) 1-Phenyl-3-morpholino-1-propanol[73] 2o wurden zu einer heißen Lösung von 28,7 g (0,09 Mol) Hg(II)-acetat und 33,5 g (0,09 Mol) ÄDTA (entspr. 6 Oxyd. Äquiv.) in 2o ml 1proz. Essigsäure gegeben und unter N_2 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Der Ansatz färbte ich bald rot und nahm Zimtgeruch an. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtrierte man vom abgeschiedenen Quecksilber ab, alkalisierte und extrahierte mit Chloroform. Es wurde mit 2 proz. Salzsäure zum Entfernen des Ausgangsaminoalkohol gegengeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel abgezogen.
Ausbeute: 4,25 g (63% d. Th), farbloses bis schwach gelbes Öl,
Sdp.$_1$: 192-200°,
IR-Spektrum ($CHCl_3$) : 1644 cm^{-1} (CO-Lactam), 1105 cm^{-1} (Ätherring)

3,5-Dinitrobenzoat

1,2 g 6d wurden in 40 ml absol. Benzol und 2 ml Pyridin mit 2,4 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid 15 Min. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 40 ml 5proz. Salzsäure versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 2proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gegen-

73) J. H. BURCKHALTER und S. H. JOHNSON JR., J. Amer. chem. Soc. 73, 4829(1951)

geschüttelt, getrocknet und i. Vak. eingeengt,
Ausbeute: 1,65 g (75,4% d. Th.), Schmp.: 171-173° (Toluol),
gelbliche Plättchen,

$C_{20}H_{19}N_3O_8$ (429,4) Ber.: C 55,94 H 4,46 N 9,79
Gef.: C 56,12 H 4,54 N 9,76

C II

a) Darstellung von
1-[(3'-Hydroxy-3',3'-diphenyl)-propyl]-piperidon(2) (21)

Je 0,015 Mol gelbes Quecksilberoxid und ÄDTA wurden in 20 ml Wasser bis zur klaren Lösung magnet. gerührt und unter N_2 auf 80-90° erhitzt. Anschließend gab man 1,48 g (0,005 Mol) 1.1-Diphenyl-3-piperidino-propanol(1) in 20 ml heißem Äthanol hinzu und beließ 2 Std. bei 80-90°. Nach kurzer Zeit schied sich Quecksilber ab und wenig später fiel freie ÄDTA aus. Man ließ während 2 Std. auf Raumtemperatur abkühlen, brachte die freie ÄDTA mit verd. Natronlauge in Lösung und extrahierte mit Dichlormethan. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft, mit Äther zur Kristallisation gebracht und aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 820 mg (53% d. Th.).
$Sdp._{0,8}$: 195-205° (Kugelrohr, ohne Zersetzung),
Schmp.: 161-162° (Aceton, aus Äthanol 157-158°), Rf: 0,65 (Fließm. I),
farblose Rhomben

$C_{20}H_{23}NO_2$ (309,4) Ber.: C 77,64 H 7,49 N 4,53
Gef.: C 77,69 H 7,67 N 4,63
IR-Spektrum (KBr): 3180 cm^{-1} (OH, assoz.), 1620 cm^{-1} (CO-Lactam)

C III

b) Grignardierung von ß-Chlorpropiophenon:
(3-Hydroxy-3,3,diphenyl)-1-chlorpropan (22)

Eine Phenylmagnesiumbromidlösung aus 2,43 g Magnesiumspänen und 15,7 g Brombenzol (0,1 Mol) in 40 ml absol. Äther wurde unter N_2 zu

einer auf -15° gekühlten Lösung von 15,3 g ß-Chlorpropiophenon (0,09 Mol) in 150 ml absol. Äther unter Rühren langsam zugetropft. Die anfangs klare Lösung trübte sich nach 30 Min. milchig weiß und trennte sich in zwei Schichten. Man ließ die Lösung während 10 Std. Raumtemperatur annehmen und zersetzte auf eiskalter 50proz. Ammoniumchloridlösung. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat/Pottasche wurde i. Vak. eingedampft, der teilweise amorphe Rückstand mit Äther ausgekocht und nach Einengen i. Vak. durch fraktionierte Kristallisation aus Ligroin von einer geringen Menge Ausgangsketon getrennt. Ausbeute: 10,4 g (47% d. Th.), farbloses, fettiges Kristallisat, Rf: 0,4 (Fließm. IV, Detektion: UV-Löschung),
Schmp.: 72-73° (Ligroin), IR-Spektrum (KBr): 3540 cm^{-1} (OH, assoz., scharf

$C_{15}H_{15}ClO$ (246,7) Ber.: C 73,01 H 6,13 Cl 14,37
Gef.: C 72,87 H 6,13 Cl 14,26

c) Umsetzung von 22 mit Natriumpiperidon(2)

Natriumpiperidon(2)

0,1 Mol frisch destilliertes Piperidon(2) wurden zu 0,1 Mol Natriumäthylat in 80 ml absol. Äthanol gegeben. Nach Abdestillieren des Äthanols i. Vak. suspendierte man in Äther und saugte scharf ab. Ausbeute quantitativ, farblose hygroskopische Schuppen.

Zu einer Suspension von 2,43 g (0,02 Mol) Natriumpiperidon in 50 ml absol. Toluol wurden unter Rühren 4,95 g (0,02 Mol) 22 in 20 ml absol. Toluol getropft. Dabei löste sich die Gallerte des Natriumpiperidons augenblicklich auf und Natriumchlorid begann sich fein abzuscheiden. Es wurde 1 Std. rückfließend erhitzt, sodann nach Abkühlen mit Wasser gewaschen, die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte nach zweimaliger Kugelrohrdestillation über Nacht durch.

2,2 Diphenyloxetan (25)

Ausbeute: 2,44 g (58% d. Th.), farblose Schuppen,
Rf: 0,67 (Fließm. IV, Det.: J_2-Kammer),
Sdp.$_1$: 120-130° (Lit.:[44] Sdp.$_2$: 127-129°)
Schmp.: 39-40° (absol. Äthanol) im zugeschmolzenen Röhrchen,
Lit.:[44] Schmp.: 77-78°

$C_{15}H_{14}O$ (210,3) Ber.: C 85,68 H 6,71
Gef.: C 85,64 H 6,77

IR-Spektrum (CCl_4): 970 cm^{-1} (Ätherring, breit)

d) Darstellung von

1-[(3'-Hydroxy-3',3'-diphenyl)-propyl]-pyrdinium-chlorid (23)

2,46 g (0,01 Mol) 22 wurden in 5 ml absol. Pyridin 4 Std. bei 150° im Einschlußrohr belassen. Nach Entfernung des Pyridinüberschusses i. Vak. und Aufnahme des Rückstandes in Aceton fiel ein farbloses, flockiges Kristallisat aus. Ausbeute: 1,2 g (37,5% d. Th.),
Schmp.: 191-193° (Aceton), löslich in Äthanol, Chloroform, wenig löslich in Wasser.

e) Oxydation von 23:

1-[(3'-Hydroxy-3',3'-diphenyl)-propyl]-pyridon(2) (24)

1,0 g 23 wurden nach[74] in 25 ml Wasser suspendiert, gekühlt und unter kräftigem Rühren mit je einer Lösung von 0,6 g Natronlauge in 3 ml Wasser und 2,0 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 20 ml Wasser versetzt. Die anfangs zitronengelbe Lösung färbte sich nach 12 Std. Rühren bei Raumtemperatur schwach braun. Es wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die org. Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der ockerfarbene, feste Rückstand wurde aus 99proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 178-182°, Rf: 0,55 und 0,0 (Fließm. I),
Die Substanz war nach dem DC mit wenig 23 verunreinigt.
IR-Spektrum (KBr): 1650 cm^{-1} (CO-Lactam)

74) N. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Chem. Ber. 93, 1579(1960)

f) Hydrierung von 24

800 mg nicht weiter gereinigtes Pyridonderivat 24 wurden unter Erwärmen in 30 ml Äthanol gelöst und mit 500 mg 5proz. Rhodiumkohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach 5 Std. wurde vom Katalysator abfiltriert, i. Vak. eingeengt und in Dichlormethan aufgenommen. Zur Entfernung des Basenanteils wurde mit verd. Salzsäure gegengeschüttelt, über Natriumsulfat/Pottasche getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel abgezogen. Der kristalline Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert. Schmp.: 161-162°, Rf-Wert, Mischschmp. und IR-Spektrum waren identisch mit 21.

g) Grignardierung von 7b mit Phenylmagnesiumbromid

Zu einer Lösung von 0,02 Mol Phenylmagnesiumbromid aus 3,14 g Brombenzol und 0,486 g Magnesiumspänen in 20 ml absol. Äther wurden 2,31 g (0,01 Mol) 7b gelöst in 15 ml trockenem Dichlormethan und 15 ml absol. Äther zügig zugetropft und die klare Lösung 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zersetzen auf eiskalter verd. Salzsäure wurde die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Man schüttelte die vereinigten org. Phasen mit Hydrogencarbonatlösung und mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingeengt und mit Äther zur Kristallisation gebracht. Rohausbeute 2,1 g, nach dem DC etwa zu gleichen Anteilen aus 21 und dem Ausgangsketon 7b bestehend. Fraktionierte Kristallisation aus genügend Aceton ergab 21 dc einheitlich.
Ausbeute: 280 mg (9% d. Th.), ferner 1,8 g Mischfraktion aus 21 und 7b.
Rf-Wert, Mischschmp. und IR-Spektrum waren identisch mit 7b.

D I

Darstellung und Trennung von syn- und anti-Aminoacetophenonoximen

Allgemeine Arbeitsweise

0,05 Mol Chloracetophenonoxim[75] wurden in Analogie zu[47] in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst und unter magnet. Rühren 0,1 Mol Amin in 20 ml Dichlormethan so zugetropft, daß das Lösungsmittel nicht zum Sieden kam. Es wurde 2 Std. gerührt und anschließend mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat/Pottasche wurde i. Vak. eingeengt und mit Äthanol zur Kristallisation gebracht. DC waren jeweils zwei Substanzen nachzuweisen (Fließm. V), Ausbeuten: 90-98% d. Th.

Trennung in syn- und anti-Isomere

Durch wiederholtes Umkristallisieren aus absol. Äthanol konnte jeweils ein Isomer rein erhalten werden. Die Mutterlaugen wurden nach Einengung i. Vak. mit Wasser fraktionierend gefällt und die Fraktionen dc untersucht. Die letzte Fällung wurde säulenchromatographisch von Spuren des jeweils anderen Isomers getrennt.

Säule: Länge 30 cm, Durchmesser 1,5 cm,

Sorbens: 10,0 g Kieselgel 0,02-0,5 mm (Merck)

Elutionsmittel: Benzol/Aceton/Essigester/Ammoniak (50:20:10:0,15)[48]

syn-Pyrrolidinoacetophenonoxim (26a)

wurde aus dem Gemisch durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 99proz. Äthanol bis zum konst. Schmp. dc einheitlich erhalten.

Ausbeute: 17% d. Th, Schmp.: 117-118°,

Rf: 0,50 (Fließm. V)

anti-Pyrrolidinoacetophenonoxim (27a)[47]

ließ sich durch fraktionierende Fällung der Mutterlaugen mit Wasser in etwa 95proz. Reinheit isolieren. Durch säulenchromatographische Trennung wurde es dc einheitlich erhalten. Ausbeute: 24% d. Th, Rf:0,26(Fließm. V)

Schmp.: 77-78° (aus 50proz. Methanol)

75) H. KORTEN u. R. SCHOLL, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 1904 (1901)

syn-Piperidinoacetophenonoxim (26b) [47]

wurde erhalten durch wiederholte Kristallisation aus Äthanol.
Ausbeute: 28% d. Th., Rf: 0,53 (Fließm. V), Schmp.: 117-118°

anti-Piperidinoacetophenonoxim (27b) [47]

Durch Zusatz von Wasser wurde fraktionierend gefällt und säulenchromatographisch gereinigt. Nach Ablauf des syn-Isomers von der Säule wurde mit Methanol das anti-Isomer eluiert. Ausbeute: 15% d. Th.
Rf: 0,38 (Fließm. V), Schmp.: 133-135°(Methanol),

anti-Hexamethyleniminoacetophenonoxim (26c)

kristallisierte aus dem Reaktionsansatz aus 99 proz. Äthanol in langen Nadeln aus und warnach viermaliger fraktionierter Kristallisation dc einheitlich. Ausbeute: 32% d. Th., Rf: 0,43 (Fließm. V),
Schmp.: 119-120° (Äthanol)

syn-Hexamethyleniminoacetophenonoxim (27b)

Wiederholtes fraktionierendes Fällen der Mutterlaugen mit Wasser ergab eine Anreicherung des syn-Isomers bis etwa 95%. Trennung erfolgte säulenchromatographisch. Ausbeute: 9% d. Th., Rf: 0,61 (Fließm. V)
Schmp.: 56-58° (50proz. Äthanol), farblose Schuppen

syn-Morpholinoacetophenonoxim (26d) [47]

Durch fraktionierte Kristallisation bis zum konst. Schmp. aus 90proz. Äthanol. Ausbeute: 12% d. Th., Rf: 0,44 (Fließm. V),
Schmp.: 154-155°

anti-Morpholinoacetophenonoxim (27d) [47]

Aus den Mutterlaugen konnte durch fraktionierende Fällung mit Wasser das Isomer dc einheitlich isoliert werden. Ausbeute: 16% d. Th.,
Rf: 0,32 (Fließm. V), Schmp.: 118-120° (70proz. Äthanol)

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 26 und 27

Allgemeine Arbeitsweise

Je 0,015 Mol gelbes Quecksilberoxid und ÄDTA wurden in 20 ml Wasser bis zur klaren Lösung magnet. gerührt. Unter Durchleiten von Stickstoff wurde auf 80-90° erhitzt und die Lösung von 0,005 Mol Aminoxim in 20 ml Äthanol zugegeben. Meist trat augenblicklich Abscheidung von Quecksilber und nach einiger Zeit auch von freier ÄDTA ein. Man beließ 90 Min. unter Rühren bei 80-90° und kühlte dann während 4 Std. auf Raumtemperatur ab. Mit verd. Natronlauge wurde die freie ÄDTA in Lösung gebracht und vom Quecksilber abfiltriert. Das Äthanol wurde i. Vak. entfernt, die wässrige Phase anschließend mit Dichlormethan extrahiert und nach Trocknung über Natriumsulfat i. Vak. eingeengt.

D II

a) Dehydrierung von 26a :

3-Phenyl-1. 4. -diaza-5-oxa-bicyclo-[4. 3. 0.]-3-nonen (28)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsweise wurde der doppelte Ansatz 30 Min. bei 80-90° belassen, während 2 Std. auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ammoniak alkalisiert. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurde mit n HCl gegengeschüttelt, die org. Phase verworfen und die saure Phase mit Ammoniak alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingeengt und der gelbbraune Rückstand (1,6 g) im Kugelrohr destilliert (Luftbad auf 150° vorgeheizt, erst dann Kugelrohr hineingegeben). Sdp. $_{0,9}$: 155-163°
Das farblose Destillat war nach dem DC noch geringfügig verunreinigt. Umkristallisation aus absol. Äther ergab dc einheitliche, farblose Nadeln, leicht löslich in Äthanol, Chloroform, Aceton, schwer löslich in Wasser und Petroläther. Ausbeute: 265 mg (13% d. Th.),
Rf: 0,73 (Fließm. V), Schmp.: 62-64° (Äther),
$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,3) Ber.: C 71,26 H 6,98 N 13,85
Gef.: C 71,45 H 7,12 N 14,29

Mol.-Gew. 202 (massenspektrometrisch)

UV-Spektrum: λ_{max}: 245 nm (4,09)

IR-Spektrum (KBr) : 1131, 1158, 1182 cm^{-1} (-N-CH-O-)

NMR-Spektrum: s. allgem. Teil!

b) Dehydrierung von 26b :

syn-1-[(2'-Oximino-2'-phenyl)-äthyl]-piperidon(2) (30b)

Der Dehydrierungsrückstand (695 mg) wurde über eine Kieselgelsäule (20 cm, ϕ 3 cm, Kieselgel 0,05-0,2 mm) durch Eluieren mit Fließm. V gereinigt. Das eingeengte Elut wurde mit wenig Äther zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 540 mg (46% d. Th.), Rf: 0,16 (Fließm. V), Schmp.: 120-122° (Äther), sternchenförmige, farblose Kristalle

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,3) Ber.: C 67,22 H 6,94 N 12,06

Gef. : C 67,40 H 6,92 N 11,78

UV-Spektrum: λ_{max}: 240 nm (3,99)

IR-Spektrum (KBr) : 1604 cm^{-1} (CO-Lactam)

c) Dehydrierung von 26c :

syn-1-[(2'-Oximino-2'-phenyl)-äthyl]-ε-caprolactam (30c)

Die Dehydrierung ergab 790 mg gelb gefärbten Rückstand, der mit Äther zur Kristallisation gebracht und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Ausbeute: 640 mg (52% d. Th.), Rf: 0,28 (Fließm. V), Schmp.: 135-136° (Äthanol), farblose Sternchen

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3) Ber.: C 68,27 H 7,37 N 11,37

Gef. : C 68,02 H 7,41 N 11,05

UV-Spektrum: λ_{max}: 243 nm (3,91)

IR-Spektrum (KBr) : 1605 cm^{-1} (CO-Lactam)

d) Dehydrierung von 26d :

3-Phenyl-5.8-dioxa-1.4-diaza-bicyclo-[4.4.0.]-3-decen (29)

Die Reaktionszeit mußte auf 2,5 Std. erhöht werden. Das rotbraune Dehydrierungsprodukt (790 mg) wurde über eine kurze Aluminiumoxidsäule (neutral) durch Eluieren mit Dichlormethan gereinigt. Das schwach gelbe Elut wurde eingeengt und kristallisierte spontan durch. Aus Aceton wurde

bis zum konst. Schmp. umkristallisiert.

Ausbeute: 392 mg (35,8% d. Th.), Rf: 0,38 (einheitlich, Fließm. V),
Schmp.: 135-136° (Aceton)

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,2) Ber.: C 66,03 H 6,47 N 12,84
Gef.: C 65,85 H 6,37 N 12,76

Mol.-Gew. 218 (massenspektrometrisch)

UV-Spektrum: λ_{max}: 244 nm (3,92)

IR-Spektrum (KBr): 1130 cm^{-1}, 1152 cm^{-1}, (Schulter)

D III

a) Dehydrierung von 27a:

3-Phenyl-1,4-diaza-bicyclo-[3.3.0.]-3-octen-4-N-oxid (31a)

Der Dehydrierungsrückstand (760 mg) kristallisierte nach dem Einengen spontan durch. Umkristallisation aus Äthanol/Äther.

Ausbeute: 583 mg (58% d. Th.), lange, farblose Nadeln,
Rf: 0,13 (Fließm. V), Schmp.: 122-123° (Äthanol/Äther)

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,3) Ber.: C 71,26 H 6,98 N 13,85
Gef.: C 70,98 H 7,05 N 13,68

Mol.-Gew. 202 (massenspektrometrisch)

UV-Spektrum: λ_{max}: 222 nm (3,97), 289 nm (4,23)

IR-Spektrum (KBr): 1568 cm^{-1}, 1490 cm^{-1} (C=C), 1548 cm^{-1} (C=N), 1195 cm^{-1} (N→O)

b) Dehydrierung von 27b:

3-Phenyl-1,4-diaza-bicyclo-[4.3.0.]-3-nonen-4-N-oxid (31b)

Der Dehydrierungsrückstand (860 mg) wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (10 cm, ϕ 1,5 cm, Kieselgel 0,02-0,5 mm, Elution mit Fließm. I). Das eingeengte Elut wurde mit Äther zur Kristallisation gebracht. Aus absol. Äther erhielt man schwach gelbe Kristallnadeln, die durch Vakuumsublimation (1 Torr/115-120°) farblos erhalten wurden. Am Licht trat wiederum Gelbfärbung ein. Ausbeute: 508 mg (47% d. Th.),
Rf: 0,21 (Fließm. V), Schmp.: 105-107° (Äther),

$C_{13}H_{16}N_2O$ (216,3) Ber.: C 72,19 H 7,46 N 12,95
Gef.: C 71,98 H 7,52 N 12,73

Mol.-Gew. 216 (massenspektrometrisch)

UV-Spektrum: λ_{max}: 222 nm (3,93), 290 nm (4,19)

IR-Spektrum (KBr): 1577 cm^{-1}, 1490 cm^{-1} (C=C), 1542 cm^{-1} (C=N), 1228 cm^{-1} (N→O)

c) Dehydrierung von 27c:

3-Phenyl-1,4-diaza-bicyclo-[5.3.0.]-3-decen-4-N-oxid (31c)

940 mg Dehydrierungsrückstand wurden mit Äther zur Kristallisation gebracht. Eine hartnäckige Verunreinigung (Rf: 0,00, Fließm. V, Mol.-Gew. 244, massenspektrometrisch) wurde säulenchromatographisch abgetrennt (20 cm, ∅ 3 cm, Sorbens: Kieselgel 0,05-0,2 mm, Elution mit Fließm. V). Das eingeengte Elut wurde aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 760 mg (66% d. Th.), Rf: 0,41 (Fließm. V),

Schmp.: 128-130° (Aceton)

$C_{14}H_{18}N_2O$ (230,3) Ber.: C 73,01 H 7,88 N 12,17
Gef,: C 72,77 H 7,91 N 12,45

Mol.-Gew. 230 (massenspektrometrisch)

UV-Spektrum: λ_{max}: 224 nm (3,95), 289 nm (4,18)

IR-Spektrum (Kbr): 1576 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (C=C), 1558 cm^{-1} (C=N), 1220 cm^{-1} (N→O)

NMR-Spektrum: s. allgem. Teil!

Dehydrierung des Aminoxims 27c mit Hg(II)-acetat

In Analogie zu [76] wurden 1,16 g (0,005 Mol) 27c und 0,01 Mol Hg(II)-acetat in 20 ml 5proz. Essigsäure 1 Std. auf 80-90° erhitzt und über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Man filtrierte vom abgeschiedenen Hg(I)-acetat, wusch mit 1proz. Essigsäure nach, fällte gelöste Quecksilbersalze mit Schwefelwasserstoff und zentrifugierte das Quecksilbersulfid ab. Nach Alkalisieren der Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und mit Äther

76) N. J. LEONARD und N. K. MUSKER, J. Amer. chem. Soc. 82, 5148 (1960)

zur Kristallisation gebracht. Umkristallisation aus Aceton ergab farblose Nadeln vom Schmp. 128-130°. Ausbeute: 285 mg (24, 3% d. Th.)m Nach IR-Spektrum und Mischschmp. identisch mit 31c.

d) Dehydrierung von 27d :

3-Phenyl-1. 4-diaza-7-oxa-bicyclo-[4. 3. 0.]-3-nonen-4-N-oxid (31d)

Der Ansatz wurde 2 Std. bei der angegebenen Reaktionstemperatur belassen und wie beschrieben aufgearbeitet. Der rotbraune Rückstand (790 mg) wurde über eine kurze Aluminiumoxidsäule (neutral) durch Eluieren mit Dichlormethan gereinigt und nach Einengen aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 705 mg (64, 5% d. Th.), Rf: 0, 14 (Fließm. V),

Schmp. : 161-162° (Aceton)

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218, 2) Ber.: C 66, 03 H 6, 47 N 12, 84

Gef. : C 66, 17 H 6, 66 N 12, 53

Mol. -Gew. 218 (massenspektrometrisch)

UV-Spektrum: λ_{max}: 222 nm (3, 11), 289 nm (4, 20)

IR-Spektrum (KBr) : 1575 cm^{-1}, 1495 cm^{-1} (C=C), 1552 cm^{-1} (C=N), 1201 cm^{-1} (N→O)

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung
und unter Anleitung von Herrn Professor
Dr. Hans Möhrle am Pharmazeutisch-Chemischen-
Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
Für seine großzügige Unterstützung und stets
wohlwollende Hilfe danke ich Herrn Professor
Möhrle an dieser Stelle recht herzlich.

Gleichzeitig gestatte ich mir, dem Direktor des
Pharmazeutisch-Chemischen-Institutes,
Herrn Professor Dr. Harry Auterhoff,
für die vielseitige Förderung der Arbeit
zu danken.

Lebenslauf

Am 21. März 1942 wurde ich in Aachen als viertes Kind des Apothekers Dr. Erich Engelsing und seiner Ehefrau Marga, geb. Müller, ebenfalls Apothekerin, geboren.
Mein Vater fiel am 18. März 1944 als Stabsapotheker in der Ukraine.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Kohlscheid und trat dann in das humanistische Kaiser-Karls-Gymnasium in Aachen ein, das ich 1962 nach bestandener Reifeprüfung verließ.
Nach zweijähriger Praktikantenzeit bei Herrn Apotheker W. Strich in Aachen-Forst legte ich im Frühjahr 1964 bei der Regierung in Aachen die Pharmazeutische Vorprüfung ab.
Im darauffolgenden Sommersemester begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg, das ich im Frühjahr 1967 mit dem Staatsexamen abschloß.
Daran anschließend war ich Doktorand von Herrn Professor Dr. Hans Möhrle am Pharmazeutisch-Chemischen-Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Von Januar 1968 an war ich als wissenschaftliche Hilfskraft, seit Januar 1969 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentensteile beschäftigt. Die Bestallung als Apotheker erhielt ich im Oktober 1968.
Seit August 1967 bin ich mit Karin Wilmers, Diplom-Kaufmann aus Meschede, verheiratet und habe zwei Kinder.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Auterhoff, Böhme, Dimroth, Graf, Kating, Lembeck, List, Mahr, Möhrle, Neidlein, Severin, von Stosch und Walcher.

Tübingen im Januar 1970
Rolf Engelsing